

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

ÉTUDE DE L'INHIBITION MOTRICE CHEZ LES ENFANTS ATTEINTS DU  
SYNDROME DE GILLES DE LA TOURETTE.

ESSAI  
PRÉSENTÉ COMME EXIGENCE PARTIELLE DU  
DOCTORAT EN PSYCHOLOGIE

MARC THIBEAULT

OCTOBRE 2014

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL  
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de cet essai doctoral se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.01-2006). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

## REMERCIEMENTS

Avec les courants actuels de psychologie positive, mon parcours de doctorat cadrerait bien avec les notions voulant que le chemin parcouru est plus important que la destination. En effet, à travers mon cheminement académique, mes expériences ont été très enrichissantes. Du point de vue de la recherche et de la clinique, j'ai participé à de nombreux projets et cours sur différents problèmes affectant différentes populations, en plus d'étudier des aspects du fonctionnement normal. Je dois ces expériences en premier à mon directeur de recherche, monsieur François Richer, qui m'a permis de collaborer avec plusieurs autres étudiants et professeurs et aussi de vivre mes premières expériences d'enseignement.

Bien entendu, en ce qui me concerne, un doctorat c'est aussi des gens extraordinaires. Je pense à mes amis des premières années avec qui nous vivions pleinement nos doctorats en discutant, en assistant à des congrès et en s'aidant mutuellement. Je mentionne au passage Pierre-Luc Gilbert-Tremblay, Maxime Philibert, Sébastien Marti et Véronique Paradis. Des amis, mais aussi des professeurs qui étaient toujours disponibles, encourageants et ouverts aux discussions. Je crois que pour plusieurs d'entre eux, leur vision du doctorat est justement la formation de chercheurs et de cliniciens riches en expériences.

Finalement, une petite mention à ma famille, mes parents et mes sœurs qui m'ont toujours encouragé et qui étaient attentifs à mes progrès et mes difficultés. Je ne peux également pas passer sous silence l'implication de Marie-Christine Potvin, ma conjointe. Nous avons vécu ensemble nos doctorats respectifs et l'aboutissement n'aurait certainement pas été le même sans elle.





## TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS .....	iii
TABLE DES MATIÈRES .....	v
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURE .....	vii
RÉSUMÉ .....	viii

### CHAPITRE I

1.CONTEXTE THÉORIQUE.....	1
1.1. Caractéristiques cliniques du SGT .....	1
1.2. Comorbidités comportementales du SGT .....	1
1.3 Neuropsychologie du SGT avec et sans TDAH.....	3
1.4. Pathophysiologie .....	5
1.5. Impulsivité .....	7
1.6. Objectivation de l'impulsivité.....	7
1.7. Problèmes de traitement temporel.....	10
1.8. Procédure et mesures.....	13

### CHAPITRE II

2. ARTICLE .....	15
Abstract .....	17
Introduction.....	18
Method .....	20
Results.....	22
Discussion .....	27
Acknowledgments.....	32
References.....	33
Table 1.....	38
Figure 1 .....	39
Figure 2 .....	40
Figure 3 .....	41

CHAPITRE III

3. DISCUSSION GÉNÉRALE .....43

4. RÉFÉRENCES : INTRODUCTION ET DISCUSSION GÉNÉRALE .....51

## LISTE DES TABLEAUX ET FIGURE

Table 2.1	Summary of demographic and clinical characteristics.....	38
Figure 2.1	Proportion of premature responses.....	39
Figure 2.2	Mean reaction time.....	40
Figure 2.3	Coefficient of variation of mean reaction time .....	41

## RÉSUMÉ

Le syndrome de Gilles-de-la-Tourette (SGT) est associé à des problèmes à retenir des mouvements involontaires (les tics) et parfois aussi à retenir des actions inappropriées. Cependant, il n'a pas encore été établi si le SGT est associé à des difficultés spécifiques à attendre le moment approprié pour exécuter un mouvement volontaire préprogrammé. La présente étude a examiné la performance d'enfants atteints de SGT avec ou sans trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) et de contrôles dans une tâche de réponse rapide préprogrammée à une cible visuelle. Dans cette tâche, les participants devaient appuyer sur une clé à une lettre-cible insérée dans un défilement rapide de lettres (9 lettres/s, temps de préparation moyen de 332 ms) et ils recevaient après chaque essai la rétroaction de leurs temps de réaction. Les enfants du groupe TDAH ont émis davantage de réponses prématurées et ont obtenu des temps de réaction plus variables que les deux autres groupes, que le temps d'apparition de la cible soit prévisible ou non. Ces données démontrent que dans le SGT, la présence du TDAH est associée à des difficultés à attendre avant d'initier un mouvement préprogrammé, et ce, indépendamment de problèmes à sélectionner la réponse ou à estimer un intervalle temporel.

**MOTS CLÉS :** Impulsivité, hyperactivité, impulsion, inhibition des réponses

## CHAPITRE I

### 1. CONTEXTE THÉORIQUE

#### 1.1. Caractéristiques cliniques du SGT

Le syndrome de Gilles-de-la-Tourette (SGT) est un trouble neuropsychiatrique qui se caractérise par la présence de tics moteurs et vocaux chroniques qui débutent généralement avant l'âge de 18 ans. Les tics sont des contractions musculaires involontaires et répétitives qui produisent des mouvements ou vocalisations stéréotypés et souvent accompagnées de sensations ou envies préalables. Les tics moteurs se présentent le plus souvent en bouffées intermittentes. Les tics moteurs les plus fréquents sont le clignement des yeux et les contractions du visage. De leur côté, les tics vocaux se manifestent la plupart du temps par des raclements de gorge, des reniflements ou des vocalisations (Chouinard et Richer, 2005). Avec le temps, ils progressent souvent du visage vers les parties distales du corps. Le SGT affecte environ 1% des jeunes, 3% si on compte les troubles de tics moteurs ou vocaux chroniques et touche davantage les garçons (Robertson, 2008).

#### 1.2. Comorbidités comportementales du SGT

Une faible proportion (10-25%) de personnes atteintes de tics chroniques ne présentent que des tics (Grados et Mathews, 2008; Robertson, 2000). Le SGT est souvent associé à des difficultés de contrôle des actions mais il n'est pas encore clair

dans quelle mesure ces difficultés sont liées au SGT ou à ses nombreuses comorbidités comportementales. Une forte proportion des personnes atteintes du SGT présente des comorbidités comportementales, dont les symptômes obsessionnels-compulsifs (SOC), le trouble déficitaire d'attention avec hyperactivité (TDAH) et le comportement oppositionnel (Hoekstra *et al.*, 2004). Le SGT est aussi associé à une fréquence élevée de troubles du contrôle des impulsions comme le trouble explosif intermittent et l'auto-mutilation (Wright *et al.*, 2012).

Dans le SGT, les SOC ont une prévalence d'environ 50% à 66% dans les échantillons cliniques (Grados et Matthews, 2008; Leckman *et al.*, 1995), alors que la prévalence dans la population générale est autour de 9% (Angst *et al.*, 2004). Cependant, la prévalence du trouble obsessionnel-compulsif (TOC) à un niveau de sévérité cliniquement significatif est moindre. Chez les personnes atteintes du SGT, les SOC débutent souvent plus tôt que chez les personnes qui ne montrent pas de SGT (8-13 ans vs 16-30 ans) et sont associés à une anxiété moins sévère (Miguel *et al.*, 1997). Les SOC peuvent être associés à d'autres problèmes de contrôle du comportement dont l'irritabilité et les colères (Budman *et al.*, 2000) et des troubles d'inhibition de l'action (van Velzen *et al.*, 2014).

Le TDAH est un trouble débutant généralement durant l'enfance et qui se caractérise par des problèmes d'inattention souvent accompagnée d'hyperactivité et d'impulsivité (APA, 2000). La prévalence du TDAH dans la population générale est environ de 6%, alors que parmi les enfants SGT elle se situerait à plus de 10% pour les échantillons tiré de la communauté et autour de 50% pour les échantillons cliniques (Pauls *et al.*, 1993; Robertson, 2003). Le TDAH est associé à un risque élevé de difficultés scolaires, des problèmes de relations sociales, de l'anxiété, de la dépression, des comportements oppositionnels et des troubles des conduites (Barkley, 1997).

Pour plusieurs auteurs, l'impulsivité est le problème central dans le TDAH car il représente un problème de régulation émotionnelle qui peut influencer l'attention et l'action en plus des fonctions motivationnelles (Barkley, 1997; Sagvolden et Sergeant, 1998). L'impulsivité du TDAH est un trouble du contrôle de l'action qui inclut la tendance à produire des actions prématurées, peu réfléchies, excessivement risquées ou inappropriées au contexte et qui entraînent souvent des conséquences indésirables (Depue et Collins, 1999; Enticott *et al.*, 2006; Evenden, 1999; Sagvolden *et al.*, 2005). Dans le TDAH chez l'enfant, les comportements impulsifs les plus fréquents sont liés à l'empressement (impatience, interruptions, difficulté à attendre ou à rester passif, tendance à répondre trop vite) ou à l'aventurisme (susceptibilité à l'ennui, recherche de nouveauté, excitabilité, prise de risques). Souvent, ces mêmes caractéristiques sont attribuées aux enfants atteints du SGT. C'est pourquoi il serait pertinent d'étudier l'empressement chez ces enfants afin de déterminer les parts respectives du SGT et du TDAH dans l'impulsivité.

### 1.3 Neuropsychologie du SGT avec et sans TDAH

Les troubles cognitifs sont fréquents dans le SGT et plusieurs études ont tenté de déterminer s'ils sont présents dans le SGT sans comorbidités ou s'ils dépendent de la présence de comorbidités comme le TDAH. Le quotient intellectuel (QI) des gens atteints du SGT sans comorbidités ne diffère pas de la population générale (Mahone *et al.*, 2002). Certaines études rapportent une incidence élevée de troubles d'apprentissage et d'autres problèmes de réussite scolaire dans le SGT (Burd *et al.*, 2005; Como, 2001; Huckleba *et al.*, 2008), mais ces résultats ne sont pas nécessairement présents chez les enfants atteints du SGT sans comorbidités (Schuerholz *et al.*, 1996). Les patients, montrant un SGT plus sévère semblent montrer plus de problèmes cognitifs (Harris *et al.*, 1995; Schuerholz *et al.*, 1998; Sherman *et al.*, 1998). Les atteintes cognitives les plus souvent rapportées concernent

principalement les fonctions associées aux lobes-frontaux ou au striatum. Les différentes tâches dans lesquelles les enfants atteints du SGT obtiennent le plus souvent des performances inférieures aux contrôles sont la fluence verbale (Bornstein *et al.*, 1991; Sutherland *et al.*, 1982) et certaines tâches requérant une inhibition d'une réponse automatique (Test de Hayling) (Baron-Cohen *et al.*, 1994; Channon *et al.*, 2003). De plus, certaines recherches permettent de souligner des difficultés dans des tâches de reproduction de figures complexes (Brookshire *et al.*, 1994; Como, 2001; Schultz *et al.*, 1998). Cependant, lorsque les comorbidités sont évaluées, les enfants atteints du SGT sans TDAH obtiennent des résultats dans la norme à la plupart des tests (Eddy *et al.*, 2009; Harris *et al.*, 1995). De plus, dans une tâche d'inhibition, de meilleurs résultats ont été obtenus par les enfants atteints du SGT sans TDAH que par les contrôles (Mueller *et al.*, 2006).

Plusieurs études ont trouvé des difficultés d'attention chez les personnes atteintes de SGT (Shapiro *et al.*, 1978 ; Sutherland *et al.*, 1982). Par contre, lorsque les comorbidités sont prises en considération très peu de déficits sont présents chez les personnes atteintes de SGT sans comorbidités. Une étude a démontré que les participants atteints du SGT avec TDAH et ceux atteints du TDAH sans SGT montraient des difficultés d'attention et d'impulsivité, tandis que de tels problèmes étaient peu fréquents chez les personnes atteintes de SGT sans TDAH (Sherman *et al.*, 1998; Robertson, 2006). Ces différentes études permettent de conclure que le prédicteur de problèmes d'attention et d'impulsivité est le TDAH et que le SGT n'est pas un facteur de risque significatif pour les troubles de l'attention.

Certains auteurs ont suggéré que le type de TDAH retrouvé dans le SGT soit différent du TDAH sans SGT. Como (1993) a observé que les enfants SGT+TDAH obtenaient plus de réponses impulsives que les TDAH sans SGT. Pour leur part, Yeates et Bornstein (1994) ont observé que les enfants atteints de SGT avec TDAH avaient de pires résultats que le groupe d'enfants atteints de TDAH sans SGT dans



certaines mesures d'attention, comme l'empan de chiffres, le test de traçage de pistes et un test de perception de sons vocaux, ce qui a mené ces auteurs à proposer l'hypothèse d'un effet additif entre les deux troubles. Cependant, une étude plus récente comparant les enfants atteints de SGT avec TDAH à ceux atteints du TDAH sans SGT, montre que ces deux groupes obtiennent des résultats similaires dans différentes tâches cognitives quand les groupes sont bien appariés (Rizzo *et al.*, 2007). Bref, alors que les études isolant le SGT sans TDAH ne permettent pas de le différencier des contrôles, celles comparant le TDAH sans SGT au TDAH associé au SGT ne permettent pas de confirmer l'hypothèse de l'effet additif et donc que le TDAH dans le SGT ne serait pas différent du TDAH sans SGT.

#### 1.4. Pathophysiologie

Les causes du SGT sont encore inconnues mais comme dans plusieurs troubles neurodéveloppementaux, on soupçonne une origine plurigénétique interagissant avec des facteurs environnementaux prénataux et périnataux (Hoeskstra, 2013). La pathophysiologie du SGT impliquerait probablement les noyaux gris centraux (NGC) et les circuits fronto-striataux (Leckman et Riddle, 2000). Les études d'imagerie par résonance magnétique ont montré que le SGT était associé à des anomalies des circuits fronto-striataux (Makki *et al.*, 2009) et à une réduction du volume de la matière grise dans les régions frontales, le gyrus cingulaire antérieur, le noyau caudé et le gyrus post-central (Müller-Vahl *et al.*, 2009). Des études utilisant la stimulation magnétique transcrânienne (SMT) dans le cortex moteur ont montré une réduction de l'inhibition intracorticale (IIC) de repos chez les enfants atteints de TDAH (Buchman *et al.*, 2007 ; Moll *et al.*, 2000), ainsi qu'une corrélation positive entre la réduction de l'IIC et la sévérité des symptômes (Gilbert *et al.*, 2006 ; Schneider *et al.*, 2007). Les études de SMT ont aussi permis de mettre en évidence une réduction de l'IIC de repos chez des personnes atteintes du SGT (Heise *et al.*,

2010 ; Orth *et al.*, 2005; Ziemann *et al.*, 1997), qui est corrélée avec la sévérité des tics (Gilbert *et al.*, 2004 ; Orth *et al.*, 2008).

Selon plusieurs (ex: Mink, 2001), le résultat de l'activité des NGC lors d'un mouvement volontaire est une facilitation du patron moteur désiré et une inhibition des patrons moteurs compétitifs. Ce mécanisme d'inhibition serait déficient chez les gens atteints du SGT et les stéréotypies proviendraient de populations spécifiques de neurones du striatum.

Plusieurs travaux suggèrent que la dopamine joue un rôle important dans la neurobiologie du SGT. Les neuroleptiques et autres antagonistes de la dopamine diminuent les tics (Awaad, 1999; Singer, 1994; Singer et Minzer, 2003), les agonistes de la dopamine peuvent exacerber les tics (Mink, 2001; Singer, 1994; Singer et Minzer, 2003). Les études de neuroimagerie TEP et SPECT montrent aussi des anomalies des systèmes dopaminergiques (Buse *et al.*, 2013).

Tout comme le SGT, le TDAH a une étiologie méconnue, mais des travaux récents suggèrent que le déficit principal proviendrait d'un problème d'inhibition qui serait lié à des déficiences des monoamines et des anomalies fonctionnelles du cortex préfrontal (Itami et Uno, 2002; Johansen *et al.*, 2002; King *et al.*, 2003; Pliszka *et al.*, 1996). La dopamine a été identifiée par plusieurs études comme occupant une place centrale dans le TDAH (Faraone et Biederman, 1998; Li *et al.*, 2006a). La médication à base de stimulants, qui sont des agonistes de la dopamine, est par ailleurs toujours le traitement de choix dans ce trouble (Antshel *et al.*, 2011).

### 1.5. Impulsivité

Le SGT et ses comorbidités principales, les SOC et le TDAH, ont tous été associés à des difficultés à retenir les mouvements, les actions ou les réactions impulsives (Barkley, 1997; van Velzen *et al.*, 2014; Wright *et al.*, 2012). Il n'y a pas encore de consensus sur les différentes dimensions de l'impulsivité. L'approche psychométrique a suggéré que l'impulsivité non-agressive comporte plusieurs dimensions distinctes dont l'empressement à répondre, le manque de préméditation, le manque de persévérance et la recherche de sensation (ex: Whiteside et Lynam, 2001). L'impulsivité agressive est aussi présente dans les troubles neurodéveloppementaux mais cette composante ne sera pas abordée ici.

L'inhibition des mouvements involontaires est clairement touchée dans le SGT mais l'inhibition des mouvements volontaires est moins bien documentée dans le SGT que dans le TDAH. Dans le TDAH, les difficultés d'inhibition des mouvements volontaires se manifestent principalement par des symptômes d'impulsivité motrice qui s'expriment par des réponses initiées prématurément par rapport aux consignes d'une tâche (Barkley, 1997; Sagvolden et Sergeant, 1998). Ce type de difficultés peut aussi être observé chez des patients ayant un TOC (Chamberlain *et al.*, 2007; Müller *et al.*, 2003). L'impulsivité pourrait donc être un symptôme primaire du SGT ou être associé à une ou plusieurs des comorbidités principales soit le TDAH ou les SOC.

### 1.6. Objectivation de l'impulsivité

Plusieurs travaux ont tenté de quantifier objectivement les problèmes d'impulsivité, en particulier les difficultés à inhiber les réponses motrices non désirées. Les problèmes d'inhibition motrice peuvent affecter plusieurs processus

distincts dont a) l'empressement, b) le contrôle de l'interférence entre deux réponses conflictuelles, c) la décision de répondre ou ne pas répondre ou encore d) la résistance à l'action; la capacité d'attendre le moment approprié pour répondre. Certains travaux suggèrent que les patients atteints de SGT ont des difficultés dans le contrôle de l'interférence entre des réponses conflictuelles (Channon *et al.*, 2006; Channon *et al.*, 2009) et aussi que la présence du TDAH accentue la sévérité de ces difficultés (Eddy *et al.*, 2009).

La décision de répondre ou ne pas répondre a fait l'objet de multiples travaux. Par exemple, dans la tâche de Go/NoGo, un participant doit répondre à presque tous les stimuli dans une séquence sauf un stimulus particulier pour lequel il doit choisir de ne pas répondre (le NoGo). Certaines données suggèrent que les enfants TDAH présentent des difficultés dans ce type de tâche (Itami et Uno, 2002; Shallice *et al.*, 2002; Sherman *et al.*, 1998) en répondant souvent à des essais de type NoGo, ce qui n'a cependant pas été observé chez les patients atteints de SGT sans TDAH (Eichele *et al.*, 2010; Roessner *et al.*, 2008; Serrien *et al.*, 2005). On a aussi observé des difficultés à cette tâche chez les patients atteints de TOC (van Velzen *et al.*, 2014).

Dans une version de tâche Go-NoGo appelée le Sustained Attention to Response Test (SART) (Robertson *et al.*, 1997), le participant doit appuyer sur une touche à chaque chiffre (0 à 9), sauf pour le chiffre 3 où il doit retenir sa réponse. Dans une étude, les patients atteints de TDAH ont montré plus d'erreurs de commission et d'omission, des temps de réaction plus variables et une réponse électrodermale plus faible aux erreurs que les contrôles (O'Connell *et al.*, 2004). Une méta-analyse récente portant sur les tâches de type Go-NoGo a permis de mettre en évidence le fait que les enfants atteints du TDAH obtiennent des temps de réaction plus lents que les enfants des groupes contrôles lorsque la présentation des stimuli est lente, tandis que des temps de réaction plus rapides et davantage d'erreurs de commissions sont observés lorsque la vitesse de présentation est rapide (Metin,

Roeyers, Wiersema, vand der Meere et Sonuga-Barke, 2012). Ce qui laisse croire que les difficultés du groupe TDAH dans cette tâche dépendent en bonne partie du rythme de stimulation et non de la tâche en tant que telle. Aussi, les erreurs de commissions peuvent être parfois mieux corrélées au quotient intellectuel et qu'à des échelles d'impulsivité (Horn *et al.*, 2003).

La tâche d'arrêt (Stop-task) vise à examiner la capacité d'interrompre ou décommander une réponse préprogrammée. Elle comporte une réponse rapide à un stimulus fréquent et des essais moins fréquents où un stimulus additionnel (le stimulus d'arrêt) signale au dernier instant qu'il faut retenir la réponse habituelle. Dans la tâche d'arrêt, on examine les temps de réaction d'initiation de la réponse et les temps de réaction d'arrêt. Cette tâche est basée sur le modèle de compétition entre les réponses de Logan, Cowan et Davis (1984). Selon ce modèle, l'inhibition des réponses dépend d'une course entre les processus sous-jacents d'exécution de la réponse et des processus d'inhibition, le processus qui se termine le premier est responsable de la performance. Une méta-analyse suggère que les enfants atteints de TDAH sont plus lents que les contrôles à inhiber la réponse mais sont aussi souvent plus lents à initier une réponse (Sergeant *et al.*, 2002). De plus, la moitié des études citées ne parviennent pas à différencier les enfants présentant un TDAH de ceux présentant un trouble des conduites. Certaines études n'ont pas retrouvé de différence significative entre les groupes hyperactifs et contrôles dans les mesures d'inhibition à la tâche d'arrêt (Kuntsi *et al.*, 2001). De plus, une étude n'a pas montré de différence entre les enfants atteints du SGT avec ou sans TDAH et des contrôles dans cette tâche (Li *et al.*, 2006b). Certains travaux ont aussi rapporté des difficultés dans la tâche d'arrêt chez les patients atteints de TOC (van Velzen *et al.*, 2014).

Les enfants atteints du TDAH auraient également des difficultés dans des tâches de choix risqués. Le TDAH produit entre autre une négligence des risques dans des situations de pari (DeVito *et al.*, 2008; Luman *et al.*, 2008) qui pourrait

contribuer à un biais pour la rapidité. Des facteurs comme l'excitabilité autonome et émotionnelle pourraient aussi contribuer à l'empressement dans le TDAH. Les mêmes résultats n'ont cependant pas été trouvés chez les enfants atteints du SGT, ceux-ci ne différant pas des contrôles dans les tâches de pari (Crawford *et al.*, 2005; Goudriaan *et al.*, 2006).

### 1.7. Problèmes de traitement temporel

D'autres travaux ont tenté d'objectiver les difficultés à attendre le moment approprié pour répondre. Certains ont émis l'hypothèse que l'impulsivité du TDAH proviendrait d'une aversion aux délais, une difficulté à tolérer les renforcements différés (Sonuga-Barke *et al.*, 1992). Dans certaines tâches de choix de réponses, les TDAH présentaient une préférence mal adaptée envers les récompenses immédiates plus petites (Sonuga-Barke *et al.*, 1992), même quand les consignes sont de favoriser la précision et non la rapidité (Mulder *et al.*, 2010). Cependant, d'autres données ont montré que la préférence des enfants atteints de TDAH pour la récompense immédiate n'était pas toujours présente (Sjöwall *et al.*, 2013) et que cette préférence devait conduire à une durée de tâche plus courte pour qu'elle apparaisse (Marco *et al.*, 2009). Ce biais pour les réponses rapides pourrait être lié à plusieurs facteurs. Selon Marco et ses collaborateurs (2009), le désengagement rapide de l'attention dans les tâches serait responsable de la variabilité de la performance chez les enfants atteints de TDAH.

Certains travaux ont examiné le traitement des intervalles temporels dans le TDAH. Dans des tâches de jugements temporels impliquant des comparaisons de la durée de deux stimuli, les enfants atteints de TDAH obtenaient un seuil de discrimination plus élevé que les contrôles en répondant plus hâtivement que les contrôles, même en contrôlant pour les capacités de mémoire à court-terme et pour le

quotient intellectuel (Smith *et al.*, 2002). Dans une tâche de synchronisation, ils montraient plus de variabilité que les contrôles (Rubia *et al.*, 2003). D'autres travaux ont montré que la manipulation de facteurs de régulation temporelle, comme la vitesse de présentation et le contrôle externe, influencent la performance des enfants hyperactifs (van der Meere *et al.*, 1995). Dans ce type de tâche, les enfants atteints de SGT sans comorbidité psychiatrique, ne montrent des difficultés que lorsque les durées sont de plus d'une seconde (Vicario *et al.*, 2010). Cette étude a d'ailleurs établi un lien entre la sévérité des tics et les difficultés éprouvées et suggère que dans le SGT les problèmes dans ce type de tâche ne seraient pas liés à un mécanisme interne de perception temporelle, mais plutôt à un problème de contrôle moteur.

Malgré tous ces travaux sur différents processus associés à l'inhibition motrice, on a peu de données qui suggèrent que le TDAH produit une difficulté à attendre d'émettre une réponse préprogrammée quand il n'y a pas de décision sur le fait de répondre ou non ou d'intervalle temporel à discriminer ou retenir. Récemment, certains travaux chez l'animal ont montré des difficultés de régulation de la vitesse de réponse lors de tâches de préparation motrice. Lors d'une tâche de temps de réaction simple, les lésions du cortex préfrontal dorsomédian (dmPFC) chez le rat produisent une augmentation des réponses prématurées ainsi qu'une augmentation de la variabilité des temps de réponses prématurées (Narayanan et Laubach, 2009 ; Narayanan *et al.*, 2006). Ces résultats ne peuvent être attribués à une difficulté à estimer les intervalles temporels ou à détecter le stimulus car les effets ne sont pas influencés par la longueur de l'intervalle et ils surviennent qu'il y ait une incertitude sur le stimulus et la réponse à émettre ou pas.

Le but de la présente étude était d'examiner si le SGT avec ou sans TDAH augmente la fréquence de réponses prématurées dans une tâche de temps de réaction simple quand il n'y a pas de décision à prendre sauf le moment d'initiation de la réponse. Pour ce faire, nous avons comparé les performances d'enfants atteints du



SGT avec ou sans TDAH et un groupe de contrôles à une tâche de détection de cibles dans des séries rapides de stimuli visuels (RSVP). Les tâches RSVP ont été beaucoup utilisées dans les études sur l'attention (Broadbent et Broadbent, 1987). Une étude a montré que les patients ayant des lésions frontales sont plus sujets à l'interférence des distracteurs dans des séries rapides (Richer et Lepage, 1996) et une autre étude a montré que le TDAH était aussi associé à une hypersensibilité aux distracteurs (Mason *et al.*, 2005). Ici, la tâche RSVP sera utilisée pour étudier la préparation et la retenue d'une réponse à une cible dans une situation de haut débit de stimulation impliquant une préparation très brève. Dans cette tâche, le participant doit décider rapidement du moment d'apparition d'une cible visuelle en initiant une réponse prévisible sans avoir à sélectionner sa réponse et sans avoir à choisir entre répondre et ne pas répondre. Nous avons comparé une tâche dans laquelle l'intervalle précédant la cible était fixe à des tâches dans lesquelles ces intervalles étaient variables. Les difficultés à retenir une réponse devraient affecter la performance quand les cibles sont temporellement prévisibles ou imprévisibles, tandis que les difficultés à porter attention à la présentation de stimuli devraient affecter préférentiellement les tâches dans lesquelles les cibles sont temporellement imprévisibles parce que le sujet ne peut se fier uniquement au temps écoulé depuis le début de l'essai et doit porter attention au moment d'apparition de la cible. L'utilisation de ces paramètres permet alors de départager la tendance à l'empressement de la résistance à l'action. Notre hypothèse est que les enfants atteints du SGT avec TDAH auront des temps de réaction plus rapides et commettront davantage de réponses prématurées que les cibles soient prévisibles ou pas. Pour sa part, le groupe d'enfants atteints de SGT sans TDAH ne sera pas différent des contrôles en terme de temps de réaction et du nombre de réponses prématurées.



### 1.8. Procédure et mesures

La présente étude a comparé la performance des enfants atteints de SGT ou de syndrome de tics chroniques (STC) avec ou sans TDAH dans la détection du moment d'apparition d'une cible dans une tâche RSVP.

Le diagnostic SGT ou STC a été établi à partir l'échelle de sévérité des tics de Yale (Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS); Leckman *et al.*, 1989) administrée par des professionnels entraînés en présence de l'enfant et d'au moins un parent. Les tics doivent être présents à plusieurs reprises dans une journée et ce presque tous les jours dans une année, sans qu'il y ait une interruption de plus de trois mois sans tics et les tics ne peuvent être attribués à d'autres causes. Dans le SGT, on peut documenter des tics moteurs et des tics vocaux tandis que dans le STC, les tics vocaux ou moteurs sont absents. La mesure de pire sévérité des tics moteurs à vie du YGTSS fut utilisée dans les analyses statistiques.

Le TDAH fut évalué à partir des critères du DSM-IV qui incluent 18 symptômes possibles divisés en deux catégories; inattention et hyperactivité/impulsivité (APA, 2000). On reconnaît généralement trois sous-types de TDAH en fonction de la prédominance de ceux-ci (inattention prédominante, hyperactivité prédominante ou mixte). Pour le groupe SGT avec TDAH, les enfants devaient atteindre le seuil minimal de 6 critères d'hyperactivité-impulsivité, tandis que pour le groupe SGT sans TDAH, un seuil maximal de 3 critères fut utilisé. Les enfants atteints de TDAH inattentif ainsi que les enfants ayant 4 ou 5 critères d'hyperactivité-impulsivité étaient exclus. En plus de ces critères, une échelle comportementale a été complétée par le parent (CPRS-R; Conners *et al.*, 1998) pour évaluer les autres symptômes comportementaux tels l'anxiété et l'opposition. Cette échelle est largement répandue et possède de bonnes propriétés psychométriques (Conners *et al.*, 1998). Plusieurs des facteurs découlant de ce questionnaire ont été

analysés statistiquement afin de comparer les groupes cliniques et pour connaître leur influence sur la performance dans la tâche de détection de cible.

## CHAPITRE II

### 2. ARTICLE

Response inhibition in tic disorders: Waiting to respond is harder when ADHD is present

Marc Thibeault<sup>1</sup>, Martin Lemay<sup>1</sup>, Sylvain Chouinard<sup>2</sup>, Paul Lespérance<sup>2</sup>, Guy A. Rouleau<sup>4</sup>, Francois Richer<sup>1,2,3</sup> and the Montreal Tourette Study Group

Université du Québec à Montréal, QC, Canada  
Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, QC, Canada  
Sainte-Justine Hospital, Montréal, QC, Canada  
Montreal Neurological Institute, Montréal, QC, Canada

Corresponding author: F. Richer, Psychology Dept, Université du Québec à  
Montréal, Box 8888, Montreal, QC, Canada, H3C 3P8. Phone (514) 987-3000.  
[Francois.Richer@uqam.ca](mailto:Francois.Richer@uqam.ca).

#### List of authors

Marc Thibeault, MPs, Université du Québec à Montréal (UQAM),  
Martin Lemay, PhD, Université du Québec à Montréal (UQAM),  
Sylvain Chouinard, MD, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal,  
Guy A. Rouleau, MD, PhD, Montreal Neurological Institute,  
Paul Lespérance, MD, MA, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal  
Francois Richer, PhD, Université du Québec à Montréal (UQAM)

Acknowledgments: This research was supported in part by the Natural Sciences & Engineering Research Council of Canada (NSERC) and the Fonds Québécois de Recherche sur la Société et la Culture (FQRSC).

### Abstract

Tic disorders such as Gilles-de-la-Tourette syndrome (TS) are associated with difficulties in withholding involuntary movements and sometimes inappropriate actions. However, it is still unclear whether these disorders lead to a specific difficulty in withholding preprogrammed voluntary movements irrespective of decisions on whether or not to move. The present study examined children with TS with or without attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and controls on a fast-paced simple reaction time task involving responses to a target in a rapid letter stream (9 letters/s, average foreperiod 332 ms) with feedback on response speed. The ADHD group showed more premature responses and more variable response time than other groups, whether the timing of the target was predictable or not. The data indicate that in tic disorders, the presence of ADHD is associated with difficulties in waiting to initiate preprogrammed movements independently of response selection or response timing difficulties.

Keywords: hyperactivity, impulsivity, preparation, response inhibition, movement synchronization, speeding, frontal cortex, striatum, rapid serial visual presentation, executive functions

## Introduction

Children with Gilles-de-la-Tourette syndrome (TS) show involuntary tics which can be withheld for short intervals. TS is also often associated with a variety of comorbid symptoms which involve poor response inhibition including obsessive-compulsive behavior (OCB), attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD), oppositional behavior, and explosive outbursts (Leckman & Cohen, 1999).

Difficulties in response inhibition can refer to a number of distinct problems affecting either involuntary or voluntary movements or actions. In voluntary movements, response inhibition problems can affect the decision whether or not to initiate a movement, the control of interference between competing movements or the capacity to wait for the appropriate time to initiate the movement. Much work has examined the first two types of inhibition problems. For example, there is evidence that TS can be associated with some mild difficulties in the control of interference between competing responses (Channon, Gunning, Frankl, & Robertson, 2006; Channon et al., 2009) but when comorbid ADHD is present, much more pronounced difficulties are observed (Eddy, Rizzo, & Cavanna, 2009). Also, many studies have examined the decision of whether or not to initiate a response in ADHD. For example, in Go/NoGo reaction time tasks children with ADHD (Itami & Uno, 2002; Shallice et al., 2002; Sherman, Shepard, Joschko, & Freeman, 1998) but not children with TS (Roessner, Albrecht, Dechent, Baudewig, & Rothenberger, 2008; Eichele et al., 2010) can show problems inhibiting erroneous Go responses to NoGo signals. Also, children with ADHD can show slowed performance in countermanding prepared responses immediately before their execution in stop-signal reaction time tasks but their general slowing in response initiation prevents a clear interpretation of these difficulties (Oosterlaan, Logan & Sergeant, 1998; Overtom, et al., 2002; see Lijffijt, Kenemans, Verbaten, & van Engeland, 2005 for a review).

Responses which are initiated prematurely in relation to situational demands are a prime example of response inhibition difficulties and they are often observed in people with ADHD (Barkley, 1997; Sagvolden & Sergeant, 1998) but also sometimes in people with OCB (Chamberlain et al. 2007; Müller et al., 2003). Previous work suggests that ADHD can bias action toward rapid responses (Sonuga-Barke, Taylor, Sembi, & Smith, 1992) even when participants are instructed to favor accuracy (Mulder et al. 2010). However, if response inhibition problems are linked to a lack of temporal control of responses independently of response selection, it should increase the frequency of premature responses in situations that do not involve selecting whether or not to respond but only involves selecting when to release a prepared response.

Children with ADHD can show premature responding as well as high temporal variability in response timing tasks which involve reproduction of predictable intervals or synchronization of responses with temporally predictable signals (Ben-Pazi, Gross-Tsur, Berman, & Shalev, 2003; Rubia, Taylor, Taylor, & Sergeant, 1999, Rubia, Noorloos, Smith, Gunning, & Sergeant, 2003, Rubia, Smith, & Taylor, 2007, Rubia, Halari, Christakou, & Taylor, 2009; Toplak, Dockstader, & Tannock, 2006). However, if ADHD is linked to a difficulty in withholding a response during a brief period, premature responses should appear even when the trigger stimulus is temporally unpredictable.

With the present evidence, it is still unclear whether TS or ADHD is associated with a specific difficulty in withholding preprogrammed movements, i.e. waiting for the appropriate time to respond, when no response selection is necessary and whether triggering stimuli are temporally predictable or not. The goal of the present study was to determine whether TS or TS+ADHD increases the frequency of premature responses in a simple reaction time task to targets that are either temporally predictable or unpredictable. We compared the performance of children with Tourette

syndrome with and without ADHD and controls on a fast-paced target detection task requiring a decision as to when to respond but no decision as to whether or what to respond. We compared a response timing task with a fixed foreperiod to tasks with a variable foreperiod to dissociate problems linked to the attentional requirements of the task from difficulties in waiting to respond.

## Method

### Participants

Participants were children and adolescents aged between 7 and 16, including children diagnosed with Tourette syndrome (TS) or chronic tic disorder (CTD) and ADHD ( $n = 17$ ; TS: 12, CTD: 5), children diagnosed with TS or CTD without ADHD ( $n = 17$ ; TS:14, CTD:3) and healthy controls ( $n = 17$ ). The three groups were matched for age and gender. All children were French Canadian and attended regular schools. Patients were recruited at the Tourette clinic of Sainte-Justine hospital. Patients (above 14 years) or their parents gave written and informed consent to the research coordinator which was not involved in their care. The research was approved by the institutional review board. Exclusion criteria were: a) inability to provide consent, b) a history of head injury or other neurological disorder which may cause tics, c) tics linked to drugs, d) a psychotic disorder, or e) a pervasive developmental disorder.

ADHD was evaluated by trained professionals through a clinical interview using the DSM-IV criteria (APA, 2000). To be included in the TS+ADHD group, children had to show at least 6 hyperactivity-impulsivity criteria. Among children with ADHD, 13 children showed the mixed ADHD subtype and 4 showed hyperactive-impulsive ADHD. Participants with the inattentive ADHD subtype were



excluded from the study since the study was aimed at hyperactivity-impulsivity symptoms. To be included in the TS without ADHD group, children had to show 3 criteria or less on both inattention and hyperactivity-impulsivity dimensions.

Tics were evaluated by trained professionals using the Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS, Leckman et al., 1989). Obsessive compulsive symptoms were evaluated with the Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (YBOCS, Goodman et al., 1989). Behavioral symptom ratings were obtained using the Conners Parent Rating Scale-Revised (CPRS-R, Conners, Sitarenios, Parker, & Epstein, 1998).

Of the 34 participants with TS, 15 were without medication. In the TS-only group, three children took selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and one also took other drugs (neuroleptics and benzodiazepine). In the TS+ADHD group, 7 took stimulants at the time of the evaluation and 8 took other drugs (neuroleptics  $n=6$ , Clonidine  $n=4$  or SSRIs  $n=1$ ).

## Procedure

The task involved the detection of a target letter in brief letter streams presented at 9 letters/s, often called rapid serial visual presentation (RSVP). Participants were told to press a key as quickly as possible after the detection of the target but not before. The tasks were presented using E-Prime software (PST Inc.). The stimuli were presented in the center of an LCD screen. Each trial consisted of a cross presented for 800 ms, followed by a sequence of 9 random capital letters, 8 black and one white (the target), 1.5 cm high, presented during 83 ms on a dark grey background. After each trial, the response time (RT) was shown on the screen for 1 s, RTs equal or inferior to 0 ms (premature responses) were shown as 0 ms. The subject

was told to try to keep RT as low as possible while avoiding RTs of 0 ms. The high stimulation rate and the feedback on RT were designed to create an incentive to respond rapidly and maximize attention to the letters.

In the high predictability condition, the target always appeared in the middle of the stream (5th position) corresponding to a fixed foreperiod of 332 ms. In the moderate predictability condition, the target appeared in positions 4, 5, or 6 with equal probability (foreperiod range: 249 – 415 ms). In the low-predictability condition, the target appeared in positions 2, 5, or 8 with equal probability (foreperiod range: 83 – 581 ms). All children were tested in three blocks of 100 trials each (one per condition) in the following fixed order (High predictability – Moderate predictability – Low predictability) and participants were verbally informed of the possible target positions before each block. This sequence of conditions was used to train participants at the 332 ms foreperiod, the average foreperiod in all conditions, before testing their capacity to adapt to temporal variations around this foreperiod in the following conditions. Because of this methodological choice to train participants on the fixed foreperiod, differences between conditions were confounded with the order of presentation of conditions and condition effects were therefore not considered except to determine that group differences were present when both fixed and variable foreperiods were used.

## Results

Clinical scores are summarized in Table 1. Compared to the TS-only group, the TS+ADHD group showed a significantly higher worst lifetime tic severity and more opposition symptoms but did not differ in terms of OCB or anxiety symptoms.

(Table 1 about here)

Figures 1, 2 and 3 summarize the performance of the three groups in each condition for the proportion of premature responses (Figure 1), mean reaction time (Figure 2) and the coefficient of variation (COV) of RT (Figure 3).

### Premature responses

The proportion of responses occurring before the target (premature responses) was analyzed using non-parametric tests because of the high frequency of zero values in some groups. In the high predictability condition, the proportion of premature responses differed significantly among the groups, Kruskal-Wallis  $\chi^2(2, 48) = 7.9, p = .019$ . Pair-wise comparisons using Mann-Whitney  $U$  tests revealed that the TS+ADHD group produced more premature responses than the other groups : TS+ADHD vs TS-only,  $U = 71.0, p = .011$ , TS+ADHD vs controls,  $U = 80.0, p = .026$  and TS-only vs controls,  $U = 125.5, p = .518$ ). The group difference in the proportion of premature responses was also observed in the moderate predictability condition, Kruskal-Wallis  $\chi^2(2, 48) = 6.36, p = .043$ ; TS+ADHD vs TS-only,  $U = 80.5, p = .026$ , TS+ADHD vs controls,  $U = 87.0, p = .048$  and TS-only vs controls,  $U = 120.0, p = .413$ . and in the low predictability condition: Kruskal-Wallis  $\chi^2(2, 48) = 6.31, p = .043$ , TS+ADHD vs TS-only,  $U = 81.0, p = .029$ , TS+ADHD vs controls,  $U = 82.5, p = .031$  and TS-only vs controls,  $U = 139.5, p = .865$ ).

### Response time

Mean RT was analyzed using ANOVAs followed, when appropriate, by post-hoc analyses using least significant difference (LSD) criteria. In the high predictability condition, mean RT was significantly slower in the TS-only group,  $F(2, 48) = 5.01, MSE = 27,362.8, p = .011$ , (TS+ADHD vs TS-only  $p = .003$ , TS+ADHD

vs controls  $p = .307$  and TS-only vs. controls  $p = .043$ ). Mean RT was not significantly different among the groups in both the moderate predictability condition,  $F(2, 48) = 2.59$ ,  $MSE = 16045.3$ ,  $p = .086$ , and in the low predictability condition,  $F(2, 48) = 2.98$ ,  $MSE = 22,202.4$ ,  $p = .06$ .

### RT variability

The variability of RT was examined through the coefficient of variation (COV) of RT. An analysis of variance (ANOVA) showed that RT variability was significantly higher in the TS+ADHD group than the other two groups,  $F(2, 48) = 5.701$ ,  $MSE = .02$ ,  $p = .006$ , (TS+ADHD vs TS-only  $p = .022$ , TS+ADHD vs controls  $p = .002$  and TS-only vs. controls  $p = .369$ ). Similar results were obtained in the moderate predictability condition,  $F(2, 48) = 6.19$ ,  $MSE = .02$ ,  $p = .004$ , TS+ADHD vs TS-only  $p = .005$ , TS+ADHD vs controls  $p = .003$  and TS-only vs. controls  $p = .871$  and also in the low predictability condition,  $F(2, 48) = 8.7$ ,  $MSE = .12$ ,  $p = .001$ , TS+ADHD vs TS-only  $p = .013$ , TS+ADHD vs controls  $p < .001$  and TS-only vs. controls  $p = .127$ .

To evaluate whether the groups differed in the distributions of the latency of premature responses, we examined the COV of RTs for premature responses. We applied a square root transformation to the data to correct for non-normal distributions. In the high predictability condition, RTs of premature responses were not significantly more variable in the TS+ADHD group than in the other two groups,  $F(2, 43) = 2.95$ ,  $MSE = .03$ ,  $p = .063$ , (TS+ADHD vs TS-only  $p = .022$ , TS+ADHD vs controls  $p = .138$  and TS-only vs controls  $p = .387$ ), but they were more variable in the moderate predictability condition,  $F(2, 47) = 4.41$ ,  $MSE = .03$ ,  $p = .021$ , (TS+ADHD vs TS-only  $p = .009$ , TS+ADHD vs controls  $p = .033$  and TS-only vs

controls  $p = .535$ ) and in the low predictability condition,  $F(2, 48) = 3.2$ ,  $MSE = .04$ ,  $p = .05$ , (TS+ADHD vs TS-only  $p = .047$ , TS+ADHD vs controls  $p = .025$  and TS-only vs controls  $p = .784$ ).

#### Effects of practice and post-error slowing on RT

An analysis-of-variance (ANOVA) on the effect of practice in the high predictability condition showed that mean RT decreased significantly between the first and last third of trials,  $F(2,48) = 8.05$ ,  $MSE = 11,429.15$ ,  $p = .005$ , and the effect of practice was not significantly different among the three groups,  $F(2,48) = .70$ ,  $MSE = 936.09$ ,  $p = .503$ , indicating a similar improvement in response speed in the fixed foreperiod in all groups.

To evaluate if the groups differed in the amount of slowing of the response following a premature response, we compared RT on trials immediately following a premature response and those following non-premature responses in the high-predictability condition. The ANOVA showed a significant effect of the error feedback,  $F(2,45) = 23.968$ ,  $MSE = 84,365.68$ ,  $p < .001$ , showing that all groups slowed their responses following a feedback indicating a premature response, and there was a significant difference between the groups,  $F(2,45) = 4.927$ ,  $MSE = 41,885.45$ ,  $p = .012$  (TS+ADHD vs TS-only  $p = .004$ , TS+ADHD vs controls  $p = .444$ , TS-only vs controls  $p = .034$ ), but the interaction of Group and Feedback was not significant,  $F(2,45) = 1.55$ ,  $MSE = 5473.14$ ,  $p = .222$ .

#### Delay-dependent speeding

In the low predictability condition, we also evaluated the size of the delay-dependent speeding effect in the different groups. We computed the difference in mean RT between the middle (332 ms) and the late target (581 ms) for each

participant and compared groups on the size of this difference. We did not consider the earliest target position due to the extremely short foreperiod used (83 ms). An analysis of variance (ANOVA) showed a significant effect of group,  $F(2, 48) = 2.29$ ,  $MSE = 24,238.1$ ,  $p = .004$ , both patient groups showing a significantly increased delay-dependent speeding compared to controls (TS+ADHD (Mean = 242.2 SD = 38.92) vs TS-only (Mean = 252.19, SD = 46.75)  $p = .641$ , TS+ADHD vs controls (Mean = 182.37, SD = 88.67)  $p = .007$  and TS-only vs. controls  $p = .002$ ).

(Figures 1, 2, 3 about here)

#### Correlations between performance and tic severity

Because the two patient groups differed in worst tic severity (YGTSS), we examined the correlations between this measure and performance measures in the first condition and in patients with tic disorders ( $N=31$ ). None of the performance measures showed significant correlations with worst tic severity (Proportion of premature responses:  $r(29) = .07$ ,  $p = .70$ ; mean RT:  $r(29) = .005$ ,  $p = .98$ ; COV of RT:  $r(29) = .22$ ,  $p = .24$ ).

#### Stimulant medication

We also examined differences between children under stimulant medication ( $n = 7$ ) and those without stimulants ( $n = 10$ ) in the TS+ADHD group using *t-tests*. No significant differences were found between these two sub-groups on mean RT, RT variability or the proportion of premature responses in any condition.

## Discussion

The goal of this study was to determine whether patients with tic disorders show difficulties in withholding a preprogrammed response independently of selecting whether or not to respond. The results indicate that patients with ADHD but not patients with tic disorders without ADHD showed more frequent premature responses, as well as more variable response times than controls in our simple reaction time task whether the foreperiod was fixed or variable.

The effects observed here were not related to the severity of tics, obsessive-compulsive traits or anxiety as the severity of these symptoms was similar in the two patient groups. Also, worst lifetime tic severity was higher in the ADHD group but we found no correlation between performance and tic severity.

One could suggest that ADHD children may have had an impaired capacity to attend to the target stimulus. However, ADHD children showed more premature responses even in the first task when the timing of the stimulus was completely predictable. This suggests that the premature responding of ADHD children was not linked to the temporal uncertainty of targets and thus cannot be explained by problems in attending to the target.

Another hypothesis is that the increase in premature responses in children with ADHD was due to poor response timing. However, children with ADHD also showed more frequent premature responses with variable foreperiods when timing cannot be predicted, suggesting that a response timing difficulty cannot explain the increase in premature responses in the ADHD group.

The present results parallel those observed in patients with traumatic brain injury (TBI) who show premature responses when the stimulation delay is predictable



(Robertson, Manly, Andrade, Baddeley, & Yiend, 1997). In rats, dorsomedial prefrontal cortex (dmPFC) inactivation have been shown to increase the frequency and temporal variability of premature responses in a simple reaction time task (Broersen & Uylings, 1999; Narayanan, Horst, & Laubach, 2006; Risterucci, Terramorsi, Nieoullon, & Amalric, 2003). This effect appears whether the triggering stimulus is temporally predictable or not and is thus independent of attention to the triggering stimulus (Narayanan et al., 2006). Medial frontal cortex is a key portion of the mesocorticolimbic system involved in guiding response choices based on previous actions and outcomes (Kennerley, Walton, Behrens, Buckley, & Rushworth, 2006). There is evidence that dmPFC activity can modulate delay-related activity in motor cortex (Narayanan & Laubach, 2006) and this modulation may contribute to the inhibition of premature responses. Studies using paired-pulse transcranial magnetic stimulation (TMS) in motor cortex have shown evidence of reduced resting intra-cortical inhibition (ICI) in children with ADHD (Buchmann et al., 2007; Moll, Heinrich, Trott, Wirth, & Rothenberger, 2000), and a positive correlation has been observed between the reduction of ICI and the severity of symptoms (Gilbert et al., 2006; Schneider et al., 2007). TMS studies have also reported reduced resting motor cortex ICI in TS (Orth, Amann, Robertson, & Rothwell., 2005; Ziemann, Paulus, & Rothenberger, 1997; Heise et al., 2010), which may be correlated with the severity of tics (Gilbert et al., 2004; Orth, Münchau, & Rothwell, 2008). However, there is also evidence of a reduced motor excitability before movement execution in TS, suggesting that cognitive control processes may help compensate for reduced intra-cortical inhibition (Heise et al., 2010; Jackson et al., 2013).

Increased variability of RT has often been reported in ADHD (e.g. Castellanos & Tannock, 2002; Leth-Steensen, Elbaz, & Douglas, 2000; Rubia et al., 2003). We found that premature responses also showed an increased temporal variability in ADHD, suggesting that very early responses were frequent in children with ADHD and not just premature responses immediately prior to the target. This indicates that



the problem is not only one of precision timing but a poor control in maintaining response inhibition even in early portions of the foreperiod, whether the exact timing of the target is known or not.

When the foreperiod was highly unpredictable, all groups showed faster RTs in trials with longer delay, the well-known delay-dependent speeding effect (Naatanen, 1970). This effect is thought to be due to a reduction in temporal uncertainty or an increase in target anticipation as a trial progresses. Both patient groups showed a larger delay-dependent speeding effect than controls. This may reflect an increased anticipation effect in patients either because of emotional or motor factors. This will have to be explored systematically.

Children with ADHD can show difficulties in error processing including a poorer detection and autonomic sensitivity to errors (van Meel, Heslenfeld, Oosterlaan, & Sergeant, 2007; O'Connell et al., 2009). However, all groups reacted similarly to the feedback signaling a premature response by slowing their response in the following trial, suggesting that all groups noticed the feedback to a similar degree. Also, all groups showed an improved performance with practice in the fixed foreperiod task. The results may still reflect a different valuation of errors in children with ADHD. In our task, the high stimulation rate, the brief foreperiod and the feedback on RT were designed to induce an incentive toward fast responses. Premature responses may be linked to priority management, reflecting an urge to respond early in the trial at the expense of avoiding premature responses. Quick response timing often involves a fast increase in motor excitability and a probabilistic decision on the release of the response based on approximate relative cost/benefit analyses. ADHD can bias action toward rapid responses (Sonuga-Barke et al., 1992) even when participants are instructed to favor accuracy (Mulder et al. 2010). Many factors could be contributing to this bias toward speed. ADHD has been linked to risk neglect in betting decisions (DeVito et al., 2008; Luman, Oosterlaan, Knol, &

Sergeant, 2008). In the present task, the goal was to obtain a low RT but to avoid zero as RT which signalled premature responding. The increase in premature responses observed here may be linked to a risk evaluation bias in patients with ADHD who may be less inclined to avoid very fast responses than other groups. Future work should evaluate the effects of different penalties associated with premature responses or different rewards associated with temporal precision to help understand the sources of premature responses in ADHD.

In children with ADHD, clinical impulsivity is often linked to difficulty in waiting for one's turn and interruptions. The links between these behavioral symptoms and waiting to initiate a prepared motor response at the appropriate time is probably complex. The urge to initiate an action may vary with numerous factors including risk-benefit evaluation, time constraints and social factors. Impulsivity also often refers to frequent changes in goals, poor anticipation of consequences and general excitability which may be less related to a difficulty in waiting to respond. The development of objective measures of waiting to respond should help inform neuroscience based models of impulsivity.

The TS group was often slower than the TS+ADHD group. As mentioned before, in TS years of training trying to inhibit tics may have facilitated cognitive control processes aimed at compensating for reduced intra-cortical inhibition (Heise et al., 2010; Jackson et al., 2013). These control processes may slow responses in children with TS without ADHD but may be cancelled by ADHD neuropathology. Children with ADHD also showed more frequent slow responses in our task as is often observed with other tasks. These may reflect fluctuations in attention or increases in inhibitory control to compensate for a tendency toward premature responses. More work will be needed to shed light on these competing hypotheses.

A number of factors should be considered in evaluating the generality of the present findings. The study did not include patients with ADHD without tics which could potentially differ in some respects to our TS+ADHD group. However, there is evidence from cortical excitability measures that TS+ADHD shows an additive profile compared to groups with TS alone or ADHD alone (Moll et al., 2001). Nevertheless, TS+ADHD often involves OCB and training in tic inhibition strategies. These factors may affect reaction times and premature responses may be more frequent in patients with ADHD without tics. Also, some patients were tested under stimulant medication and this may have decreased the group differences, even if there was no significant difference in performance between patients with and without stimulants. Stimulant effects should be systematically tested in conditions inducing frequent highly premature responses to determine if they affect these reactions specifically. Also, future work should examine in more detail age differences in the frequency and distribution of premature responses in ADHD to determine their possible link to the evolution of clinical symptoms. Finally, ADHD is probably a heterogeneous disorder and the impairment in response control may vary with sub-phenotypes.

In conclusion, the present data indicate that ADHD is associated with difficulty in waiting to release a preprogrammed response independently of selecting whether or not to respond, response timing, or attention to the target.

### Acknowledgments

This research was supported in part by the Natural Sciences & Engineering Research Council of Canada (NSERC) and the Fonds Québécois de Recherche sur la Société et la Culture (FQRSC).

## References

- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4<sup>th</sup>*, Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
- Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, 121 (1), 65-94. doi:10.1037/0033-2909.121.1.65
- Ben-Pazi, H., Gross-Tsur, V., Bergman, H., & Shalev, R. S. (2003) Abnormal rhythmic motor response in children with attention-deficit-hyperactivity disorder. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 45 (11), 743-745. doi:10.1111/j.1469-8749.2003.tb00883.x
- Broersen, L. M., & Uylings, H. B. (1999). Visual attention task performance in Wistar and Lister hooded rats: response inhibition deficits after medial prefrontal cortex lesions. *Neuroscience*, 94 (1), 47-57. doi:10.1016/S0306-4522(99)00312-7
- Buchmann, J., Gierow, W., Weber, S., Hoeppner, J., Klauer, T., Benecke, R., ... Wolters, A. (2007). Restoration of disturbed intracortical motor inhibition and facilitation in attention deficit hyperactivity disorder children by methylphenidate. *Biological psychiatry*, 62 (9), 963-969. doi:10.1016/j.biopsych.2007.05.010
- Castellanos, F. X., & Tannock, R. (2002). Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nature Reviews Neuroscience*, 3 (8), 617-628. doi:10.1038/nrn896
- Chamberlain, S.R., Fineberg, N. A., Menzies, L. A., Blackwell, A. D., Bullmore, E. T., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (2007) Impaired cognitive flexibility and motor inhibition in unaffected first-degree relatives of patients with obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 164 (2), 335-338. doi: 10.1176/appi.ajp.164.2.335
- Channon, S., Gunning, A., Frankl, J., & Robertson, M. M. (2006). Tourette's syndrome (TS): Cognitive performance in adults with uncomplicated TS. *Neuropsychology*, 20, 58-65. doi:10.1037/0894-4105.20.1.58
- Channon, S., Drury, H., Martinos, M., Robertson, M. M., Orth, M., & Crawford, S. (2009). Tourette's syndrome (TS): Inhibitory performance in adults with uncomplicated TS. *Neuropsychology*, 23 (3), 359. doi:10.1037/a0014552
- Conners, C. K., Sitarenios, G., Parker, J. D., & Epstein, J. N. (1998). The revised Conners' Parent Rating Scale (CPRS-R): factor structure, reliability, and criterion validity. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 26 (4), 257-268. doi:10.1023/A:1022602400621
- DeVito, E., Blackwell, A. D., Kent, L., Ersche, K. D., Clark, L., Salmond, C. H., ... Sahakian, B. (2008). The effects of methylphenidate on decision making in attention deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 64 (7), 636-639. doi:10.1016/j.biopsych.2008.04.017

- Eddy, C. M., Rizzo, R., & Cavanna, A. E. (2009). Neuropsychological aspects of Tourette syndrome: a review. *Journal of Psychosomatic Research*, 67 (6), 503-513. doi:10.1016/j.jpsychores.2009.08.001
- Eichele, H., Eichele, T., Hammar, Å., Freyberger, H. J., Hugdahl, K., & Plessen, K. J. (2010). Go/NoGo performance in boys with Tourette syndrome. *Child Neuropsychology*, 16 (2), 162-168. doi:10.1080/09297040903150182
- Gilbert, D. L., Bansal, A. S., Sethuraman, G., Sallee, F. R., Zhang, J., Lipps, T., & Wassermann, E. M. (2004). Association of cortical disinhibition with tic, ADHD, and OCD severity in Tourette syndrome. *Movement Disorders*, 19 (4), 416-425. doi:10.1002/mds.20044
- Gilbert, D. L., Wang, Z., Sallee, F. R., Ridet, K. R., Merhar, S., Zhang, J., ... Wassermann, E. M. (2006). Dopamine transporter genotype influences the physiological response to medication in ADHD. *Brain*, 129 (8), 2038-2046. doi:10.1093/brain/awl147
- Goodman, W. K., Price, L. H., Rasmussen, S. A., Masure, C., Fleishman, R. L., Hill, C. L., ... Charney, D. S. (1989). The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Archives of General Psychiatry*, 46 (11), 1006-1011. doi:10.1001/archpsyc.1989.01810110048007
- Heise, K. F., Steven, B., Liuzzi, G., Thomalla, G., Jonas, M., Müller-Vahl, K. P., ... Hummel, F. C. (2010). Altered modulation of intracortical excitability during movement preparation in Gilles de la Tourette syndrome. *Brain*, 133 (2), 580-590. doi: 10.1093/brain/awp299
- Itami, S., & Uno, H. (2002). Orbitofrontal cortex dysfunction in attention-deficit hyperactivity disorder revealed by reversal and extinction tasks. *Neuroreport*, 13 (18), 2453-2457. doi:10.1097/00001756-200212200-00016
- Jackson, S. R., Parkinson, A., Manfredi, V., Millon, G., Hollis, C., & Jackson, G. M. (2012). Motor excitability is reduced prior to voluntary movements in children and adolescents with Tourette syndrome. *Journal of Neuropsychology*. 7 (1), 29-44. doi:10.1111/j.1748-6653.2012.02033.x
- Kennerley, S. W., Walton, M. E., Behrens, T. E., Buckley, M. J., & Rushworth, M. F. (2006). Optimal decision making and the anterior cingulate cortex. *Nature Neuroscience*, 9 (7) 940-947. doi: 10.1038/nn1724
- Leckman, J. F. & Cohen, D. J. (1999) *Tourette Syndrome: Developmental psychopathology and clinical care*. New York: John Wiley & Sons.
- Leckman, J. F., Riddle, M. A., Hardin, M. T., Ort, S. I., Swartz, K. L., Stevenson, J., & Cohen, D. J. (1989). The Yale Global Tic Severity Scale: Initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 28 (4), 566-573. doi:10.1097/00004583-198907000-00015
- Leth-Steensen, C., Elbaz, Z. K., & Douglas, V. I. (2000). Mean response times, variability, and skew in the responding of ADHD children: a response time distributional approach. *Acta Psychologica*, 104 (2), 167-190. doi:10.1016/S0001-6918(00)00019-6



- Lijffijt, M., Kenemans, J. L., Verbaten, M. N., & van Engeland, H. (2005) A Meta-Analytic Review of Stopping Performance in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Deficient Inhibitory Motor Control? *Journal of Abnormal Psychology*, 114 (2), 216-222. doi: 10.1037/0021-843X.114.2.216
- Luman, M., Oosterlaan, J., Knol, D. L. & Sergeant, J. A. (2008). Decision-making in ADHD: sensitive to frequency but blind to the magnitude of penalty? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 49 (7), 712-722. doi: 10.1111/j.1469-7610.2008.01910.x
- Moll, G. H., Heinrich, H., Trott, G. E., Wirth, S., & Rothenberger, A. (2000). Deficient intracortical inhibition in drug-naïve children with attention-deficit hyperactivity disorder is enhanced by methylphenidate. *Neuroscience Letters*, 284 (1), 121-125. doi:10.1016/S0304-3940(00)00980-0
- Moll, G. H., Heinrich, H., Trott, G. E., Wirth, S., Bock, N., & Rothenberger, A. (2001). Children with comorbid attention-deficit-hyperactivity disorder and tic disorder: Evidence for additive inhibitory deficits within the motor system. *Annals of Neurology*, 49(3), 393-396. doi:10.1002/ana.77
- Mulder, M. J., Bos, D., Weusten, J. M. H., van Belle, J., van Dijk, S. C., Simen, P., ... Durston, S. (2010). Basic impairments in regulating the speed-accuracy tradeoff predict symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 68 (12), 1114-1119. doi. 10.1016/j.biopsych.2010.07.031
- Müller, S. V., Johannes, S., Wieringa, B., Weber, A., Müller-Vahl, K., Matzke, M., ... & Münte, T. F. (2003). Disturbed monitoring and response inhibition in patients with Gilles de la Tourette syndrome and co-morbid obsessive compulsive disorder. *Behavioural Neurology*, 14(1), 29-37. Retrieved from <http://www.iospress.nl/>
- Naatanen, R. (1970). The diminishing time-uncertainty with the lapse of time after the warning-signal in reaction-time experiments with varying fore-periods. *Acta Psychologica*, 34, 399-419. doi: 10.1016/0001-6918(70)90035-1
- Narayanan, N. S., Horst, N. K., & Laubach, M. (2006). Reversible inactivations of rat medial prefrontal cortex impair the ability to wait for a stimulus. *Neuroscience*, 139 (3), 865-876. doi:10.1016/j.neuroscience.2005.11.072
- Narayanan, N. S., & Laubach, M. (2006). Top-down control of motor cortex ensembles by dorsomedial prefrontal cortex. *Neuron*, 52 (5), 921-931. doi:10.1016/j.neuron.2006.10.021
- O'Connell, R. G., Bellgrove, M. A., Dockree, P. M., Lau, A., Hester, R., Garavan, H., ... Robertson, I. H. (2009). The neural correlates of deficient error awareness in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Neuropsychologia*, 47 (4), 1149-1159. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.01.011
- Oosterlaan, J., Logan, G. D., & Sergeant, J. A. (1998). Response inhibition in AD/HD, CD, comorbid AD/HD+ CD, anxious, and control children: A

- meta-analysis of studies with the stop task. *Journal of child psychology and psychiatry*, 39(3), 411-425. doi:10.1111/1469-7610.00336
- Orth, M., Amann, B., Robertson, M. M., & Rothwell, J. C. (2005). Excitability of motor cortex inhibitory circuits in Tourette syndrome before and after single dose nicotine. *Brain*, 128 (6), 1292-1300. doi:10.1093/brain/awh473
- Orth, M., Münchau, A., & Rothwell, J. C. (2008). Corticospinal system excitability at rest is associated with tic severity in Tourette syndrome. *Biological Psychiatry*, 64 (3), 248-251. doi:10.1016/j.biopsych.2007.12.009
- Overtom, C. C., Kenemans, J. L., Verbaten, M. N., Kemner, C., van der Molen, M. W., van Engeland, H. Koelega, H. S. (2002). Inhibition in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a psychophysiological study of the stop task. *Biological Psychiatry*, 51(8), 668-676. doi:10.1016/S0006-3223(01)01290-2
- Risterucci, C., Terramorsi, D., Nieoullon, A., & Amalric, M. (2003). Excitotoxic lesions of the prelimbic-infralimbic areas of the rodent prefrontal cortex disrupt motor preparatory processes. *European Journal of Neuroscience* 17 (7), 1498-1508. doi:10.1046/j.1460-9568.2003.02541.x
- Robertson, I. H., Manly, T., Andrade, J., Baddeley, B. T., & Yiend, J. (1997). 'Oops!': performance correlates of everyday attentional failures in traumatic brain injured and normal subjects. *Neuropsychologia*, 35 (6), 747-758. doi:10.1016/S0028-3932(97)00015-8
- Roessner, V., Albrecht, B., Dechent, P., Baudewig, J., & Rothenberger, A. (2008). Normal response inhibition in boys with Tourette syndrome. *Behavioral and Brain Functions*, 4, 29. doi:10.1186/1744-9081-4-29
- Rubia, K., Halari, R., Christakou, A., & Taylor, E. (2009). Review: Impulsiveness as a timing disturbance: neurocognitive abnormalities in attention-deficit hyperactivity disorder during temporal processes and normalization with methylphenidate. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 364 (1525), 1919-1931. doi:10.1098/rstb.2009.0014
- Rubia, K., Noorloos, J., Smith, A., Gunning, B., & Sergeant J. A. (2003). Motor timing deficits in community and clinical boys with hyperactive behavior: the effect of methylphenidate on motor timing. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 31 (3), 301-313. doi:10.1023/A:1023233630774
- Rubia, K., Smith, A., & Taylor, E. (2007). Performance of children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) on a test battery of impulsiveness. *Child Neuropsychology*, 13 (3), 276-304. doi:10.1080/09297040600770761
- Rubia, K., Taylor, A., Taylor, E., & Sergeant, J. A. (1999). Synchronization, anticipation, and consistency in motor timing of children with dimensionally defined attention deficit hyperactivity behaviour. *Perceptual & Motor Skills*, 89 (3 Pt 2), 1237-1258. doi:10.2466/pms.1999.89.3f.1237



- Sagvolden, T., & Sergeant, J. A. (1998). Attention deficit/hyperactivity disorder from brain dysfunctions to behaviour. *Behavioural Brain Research*, 94 (1), 1-10. doi:10.1016/S0166-4328(97)00164-2
- Shallice, T., Marzocchi, G. M., Coser, S., Del Savio, M., Meuter, R. F., & Rumati, R. I. (2002). Executive function profile of children with attention deficit hyperactivity disorder. *Developmental Neuropsychology*, 21 (1), 43-71. doi: 10.1207/S15326942DN2101\_3
- Sherman, E. M., Shepard, L., Joschko, M., & Freeman, R. D. (1998). Sustained attention and impulsivity in children with Tourette syndrome: comorbidity and confounds. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20 (5), 644-657. doi:10.1076/jcen.20.5.644.1118
- Schneider, M., Retz, W., Freitag, C., Irsch, J., Graf, P., Retz-Junginger, P., & Rosler, M. (2007). Impaired cortical inhibition in adult ADHD patients: a study with transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychiatric Disorders: An Integrative Approach*, 72, 303-309. doi:10.1007/978-3-211-73574-9\_37
- Sonuga-Barke, E. J., Taylor, E., Sembi, S., & Smith, J. (1992). Hyperactivity and delay aversion-I. The effect of delay on choice. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 33 (2), 387-398. doi:10.1111/j.1469-7610.1992.tb00874.x
- Toplak, M. E., Dockstader, C., & Tannock, R. (2006). Temporal information processing in ADHD: Findings to date and new methods. *Journal of Neuroscience Methods*, 151 (1), 15-29. doi:10.1016/j.jneumeth.2005.09.018
- van Meel, C. S., Heslenfeld, D. J., Oosterlaan, J., & Sergeant, J. A. (2007). Adaptive control deficits in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): The role of error processing. *Psychiatry Research*, 151 (3), 211-220. doi:10.1016/j.psychres.2006.05.011
- Ziemann, U., Paulus, W., & Rothenberger, A. (1997). Decreased motor inhibition in Tourette's disorder: evidence from transcranial magnetic stimulation. *American Journal of Psychiatry*, 154 (9), 1277-1284. Retrieved from <http://neuro.psychiatryonline.org/>.

Table 2.1

Summary of demographic and clinical characteristics: Mean (SD)

	Age	Boys/Girls	Worst tic severity (YGTSS)	OCB (YBOCS)	Hyperactivity (CPRS)	Cognitive (CPRS)	Opposition (CPRS)	Anxiety (CPRS)
Controls	11,3 (2,7)	14/3						
TS	9,6 (2,1)	14/3	4,6 (2,3)	12,1 (12,3)	4,0 (4,1)	7,6 (6,9)	8,6 (7,0)	4,0 (4)
TS+ADHD	10,1 (2,6)	15/2	6,5 (2,1)	11,7 (9,6)	17,2 (5,5)	22,6 (8,4)	16,7 (6,9)	7,5 (6,4)
<i>p</i>	0,134		0,027	0,926	0,001	0,001	0,004	0,093

Figure 2.1

Proportion of premature responses, across the three different predictability conditions, for each group (Controls, TS-Only and TS+ADHD).

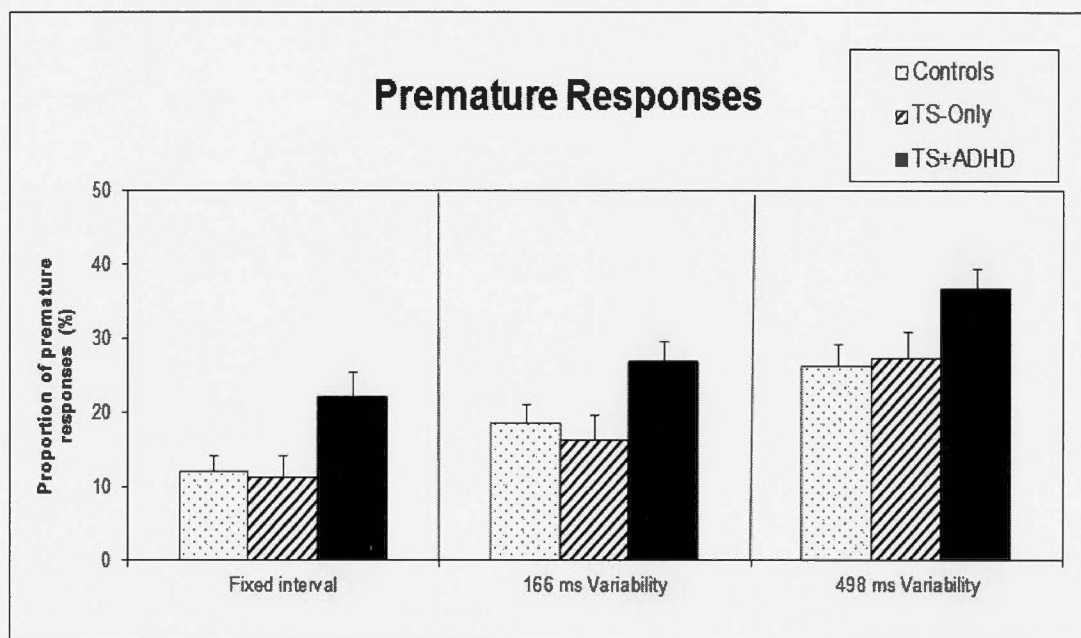


Figure 2.2

Mean reaction time, across the three different predictability conditions, for each group (Controls, TS-Only and TS+ADHD).

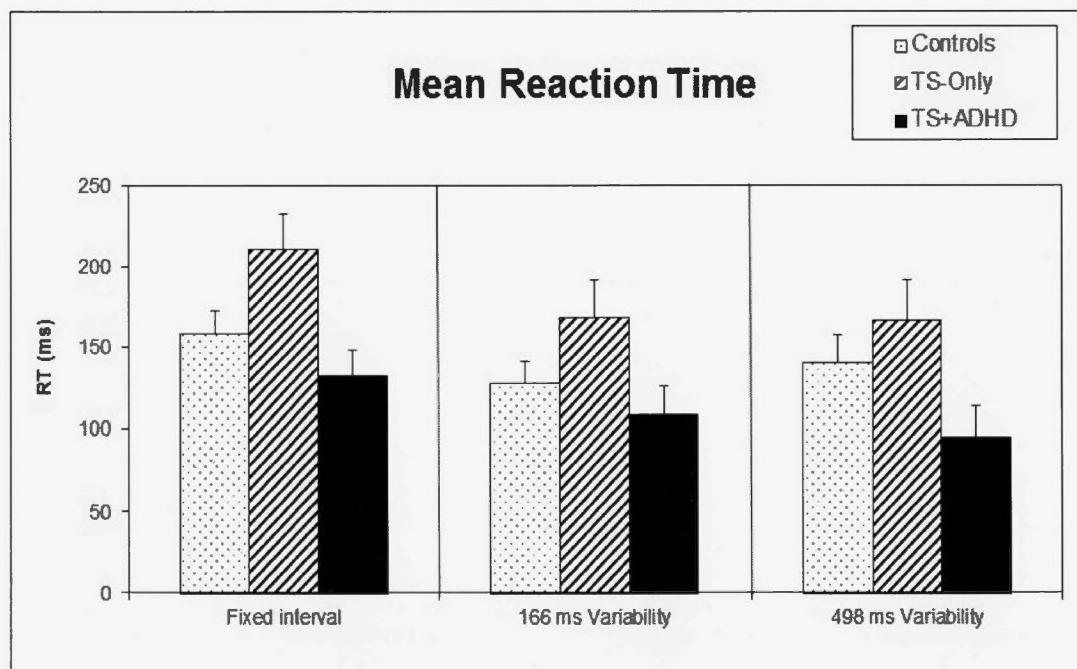
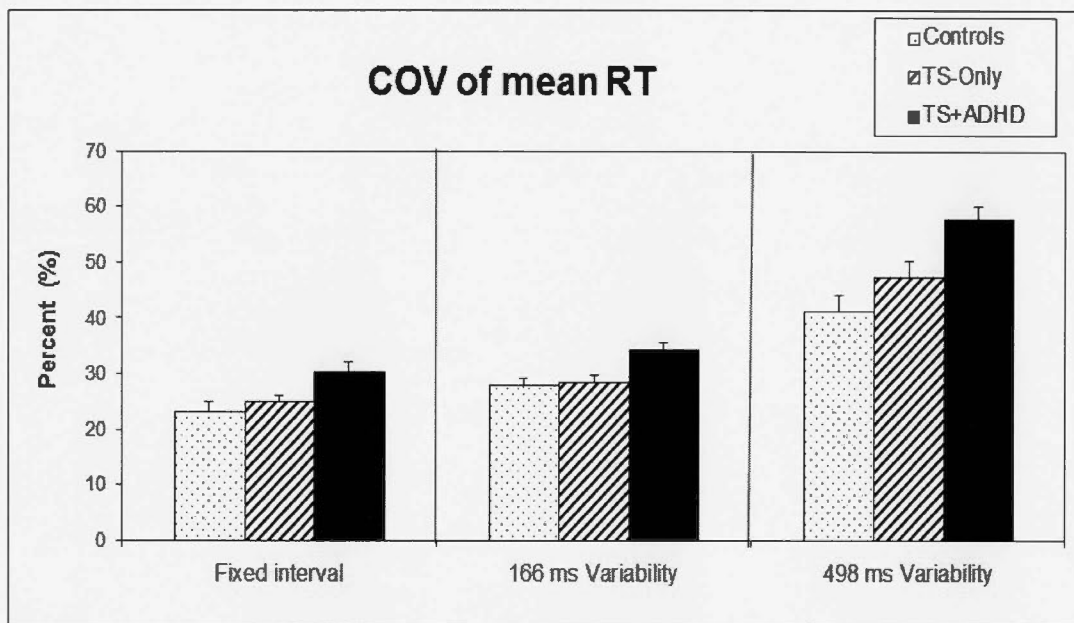


Figure 2.3

Coefficient of variation of mean reaction time, across the three different predictability conditions, for each group (Controls, TS-Only and TS+ADHD).





## CHAPITRE III

### 3. DISCUSSION GÉNÉRALE

Le but de la présente étude était d'examiner la présence de difficultés de régulation de la vitesse de réponse lors de la préparation motrice dans le syndrome de Gilles-de-la-Tourette avec ou sans TDAH. On a utilisé une tâche de temps de réaction simple pour examiner les difficultés à attendre pour initier une réponse préprogrammée indépendamment de la sélection de la réponse faisant partie des tâches de choix incluant les tâches Go-No Go, de détection de cibles en continu et de signal d'arrêt. On a aussi utilisé des paramètres temporels visant à favoriser les réponses prématurées comme un défilement rapide de stimuli et un intervalle de préparation court et ainsi départager l'empressement de la résistance à l'action. Les résultats de l'étude montrent que par rapport aux autres groupes, le groupe TDAH montre: 1) Un effet de pratique normal (accélération du temps de réponse) et un ralentissement normal de la réponse immédiatement après un feedback d'erreur, 2) Une fréquence plus élevée de réponses prématurées malgré un temps de réaction moyen normal, 3) Une variabilité de la vitesse de réponse plus élevée en général et aussi plus spécifiquement pour les réponses prématurées, et 4) la variabilité plus élevée et les réponses prématurées plus fréquentes sont observées dans le groupe TDAH que le moment de réponse soit prévisible ou pas.

Les patients atteints de SGT avec TDAH avaient une sévérité de tics plus élevée que les patients sans TDAH ( $t(1, 30) = -2.326, p = .027$  ; Moyenne SGT sans TDAH = 4.64, SGT avec TDAH = 6.47), mais il n'y avait pas de corrélation

significative entre la sévérité des tics et les mesures de performance. Les deux groupes cliniques n'étaient pas significativement différents pour ce qui est de la sévérité des SOC ( $t(1, 28) = 0.93, p = .926$ , et aucune corrélation significative n'a été observée entre la performance et la sévérité des SOC (Y-BOCS pire sévérité à vie). De la même façon, l'anxiété et l'opposition ne corrélaient pas avec les mesures de performance.

Les effets de l'âge ont aussi été examinés car les enfants montrent souvent une amélioration des performances avec l'âge (Rubia et al. 2007; Tamm et al. 2002) et nos participants étaient âgés de 7 à 16 ans. Cependant, on a trouvé aucun effet significatif de l'âge sur la performance et aucune corrélation significative n'a été observée entre l'âge des participants et les mesures de performance. De plus, l'utilisation de l'âge comme covariable dans les comparaisons des moyennes des groupes (temps de réaction moyen et COV) n'a pas modifié les effets observés.

Le fait que le groupe TDAH montre un effet de pratique normal et un effet immédiat du feedback d'erreur normal indique que la tâche ne comportait pas de difficulté majeure d'attention pour ce groupe, que ce soit pour détecter la cible ou pour comprendre la teneur du feedback. La fréquence plus élevée de réponses prématurées dans la tâche à délai variable autant que dans la tâche à délai fixe suggère aussi qu'une difficulté d'estimation temporelle n'est pas l'origine des effets observés car l'estimation temporelle est peu utile quand la cible a un délai variable. Malgré ces capacités à bien exécuter certains aspects de la tâche, les participants du groupe d'enfants atteints du TDAH obtiennent néanmoins des résultats différents des deux autres groupes. Ces résultats ne sont pas incompatibles avec les travaux d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle distinguant les activités phasiques (par essai) et toniques (sur un ensemble d'essais) du cortex cingulaire antérieur et du noyau accumbens lors de ce type de tâche (Siomes-Franklin *et al.*, 2010). Ces auteurs ont mis en évidence, en comparant deux versions du Go-NoGo ;



dont l'une avec punition, qu'en ajoutant davantage de conséquences négatives le lobe cingulaire antérieur et le noyau accumbens démontraient une plus grande activité tonique. Dans ce cas, peut être que la valeur négative associé à la présentation d'un feedback de 0, ne soit pas suffisante au sein du groupe d'enfants atteints de TDAH pour impliquer de manière optimale ces systèmes dans la prise en compte des erreurs et ainsi amener un changement proactif dans leur style de réponse.

L'augmentation de la fréquence de réponses prématurées dans le groupe TDAH est compatible avec les résultats montrant un biais pour les réponses rapides dans le TDAH (Mulder *et al.*, 2010 ; Sonuga-Barke *et al.*, 1992). Plusieurs facteurs peuvent contribuer à ce biais envers les réponses rapides. Une hypothèse est que ce biais proviendrait d'une négligence des risques qui cadrerait avec la performance de personnes atteintes du TDAH dans les tâches de pari (DeVito *et al.*, 2008; Luman *et al.*, 2008). Dans notre tâche, le but était d'obtenir un temps de réponse rapide, tout en évitant les zéro qui indiquaient que la réponse était prématurée. L'augmentation du nombre de réponses prématurées démontrée par les enfants atteints de TDAH pourrait par conséquent être liée à ce biais d'évaluation qui ferait en sorte que ces individus seraient moins motivés à éviter les réponses très prématurées comme le font les autres groupes. Des recherches futures devraient évaluer les effets de différentes pénalités reliées aux réponses prématurées ou différentes récompenses reliées à la précision temporelle afin de mieux comprendre les éléments sous-jacents aux réponses prématurées dans le TDAH.

Les enfants atteints de TDAH montrent aussi plus de réponses lentes dans notre tâche, tel que reflété dans la variabilité élevée du temps de réponse. Cette variabilité a souvent été observée dans le TDAH. Ce résultat pourrait être le reflet de fluctuations de l'attention ou du contrôle de l'inhibition motrice. Les réponses lentes pourraient refléter une inhibition excessive visant à compenser pour une tendance à relâcher des réponses prématurément. Les réponses lentes moins fréquentes

pourraient également être dues à un défaut d'activation qui favoriserait une activation qui ne serait pas liée à la tâche et qui rendrait plus difficile la mobilisation de la personne dans la tâche en cours (Tamm, Narad, Antonini, O'Brien, Hawk Jr, & Epstein, 2012). Une explication alternative serait que le TDAH est associé à une difficulté à maintenir une préparation optimale pour le déclenchement de la réponse à la détection de la cible. Cette difficulté serait complémentaire à la difficulté à maintenir un niveau d'inhibition optimal avant l'apparition de la cible. Selon cette hypothèse, la préparation et l'inhibition du mouvement seraient des processus en équilibre qui peuvent tous deux être influencés par des facteurs motivationnels. Le cortex cingulaire est entre autre associé au conflit entre les réponses compétitives (ex : Carter et van Veen). Il est possible que dans ce type de tâche, il y ait constamment une compétition entre attendre et l'envie de répondre et que pour bien performer les individus ont besoin d'un contrôle cognitif élevé. Par conséquent, les enfants atteints du TDAH obtiendraient à la fois des réponses rapides et lentes en raison de ce processus ou encore que ces difficultés proviendraient de processus distincts comme la préparation et l'inhibition. Finalement, ces deux processus pourraient être impliqués à des niveaux différents en fonction des exigences de la tâche. Une analyse comparative de deux tâches de type Go-NoNo ayant des exigences différentes en ce qui concerne la charge en mémoire de travail a permis de faire ressortir que dans les tâches plus simples il y avait davantage de réponses lentes, ces résultats proviendraient de brefs épisodes de perte d'attention (Vaurio, Simmonds et Mostofsky, 2009). Des travaux supplémentaires devront être mis sur pied dans le futur afin de départager ces hypothèses.

Chez le rat, la désactivation du cortex préfrontal dorsomédian (CPFdm) produit une augmentation de la fréquence et de la variabilité des réponses prématurées dans des tâches de temps de réaction simple (Broersen et Uylings, 1999 ; Narayanan *et al.*, 2006 ; Risterucci *et al.*, 2003). De plus, ces effets sont observés que le stimulus déclencheur soit temporellement prévisible ou non (Narayanan et al.,

2006). Le cortex frontal médian est une portion importante du système mésolimbique impliquée dans le contrôle des réponses (Kennerley *et al.*, 2006). Certaines données indiquent que l'activité du CPFdm peut moduler l'activité du cortex moteur quand il faut tenir compte de délais temporels (Narayanan et Laubach, 2006) et que cette modulation pourrait contribuer à l'inhibition des réponses prématurées. Le cortex PFdm correspond, chez l'humain au cortex cingulaire antérieur qui a été associé à la régulation du comportement comme le cortex orbitofrontal. Cette région est impliquée dans la sélection, la préparation et l'initiation des réponses, ainsi que dans l'ajustement aux erreurs (Bush *et al.*, 2000). Plusieurs études ont rapporté des anomalies de cette région dans le TDAH (Itami et Uno, 2002; Toplak *et al.*, 2005) et dans le SGT (Gilbert *et al.*, 2006; Müller-vahl *et al.*, 2009). D'autres travaux suggèrent que d'autres régions frontales pourraient être impliquées dans l'inhibition des réponses prématurées. Par exemple, une étude utilisant la SMT répétée a montré une diminution du contrôle de l'inhibition de mouvements quand le cortex prémoteur latéral était désactivé (Duque *et al.*, 2012). Les régions frontales peuvent aussi être associée à la variabilité des TR. Chez les patients ayant une atteinte frontale, il serait d'ailleurs possible d'éliminer cette variabilité en utilisant un décompte pour aider leur préparation (Richer et Boulet, 1999). L'inhibition des réponses prématurées implique probablement plusieurs régions frontales qui interagissent avec le striatum et d'autres structures sous-corticales. L'étude de leur développement pathologique dans le TDAH devrait conduire à une meilleure compréhension de l'empressement à répondre dans cette population.

Les résultats confirment que les enfants atteints de SGT sans TDAH ne montrent pas de difficultés à retenir une réponse volontaire simple. Le SGT semble affecter des circuits fronto-striataux, mais ces circuits semblent distincts de ceux qui sont affectés dans le TDAH. De plus, les résultats suggèrent que les mécanismes impliqués dans la survenue des tics soient relativement indépendants de ceux impliqués dans l'inhibition de mouvements volontaires préparés. Ce résultat est

compatible avec la suggestion que les personnes atteintes de SGT développent un contrôle exécutif élevé de leurs réactions motrices à force de tenter de retenir leurs tics. Ce contrôle élevé pourrait freiner les réponses volontaires dans cette population. Des études de SMT suggèrent une excitabilité réduite (une plus grande inhibition) dans le cortex moteur juste avant l'exécution des mouvements volontaires chez des personnes atteintes du SGT (Heise *et al.*, 2010 ; Jackson *et al.*, 2012; Mueller *et al.*, 2006). Selon cette explication, dans le groupe SGT+TDAH, l'impulsivité motrice annulerait les effets ralentissant du contrôle exécutif élevé.

Chez les enfants atteints du TDAH, l'impulsivité clinique est souvent associée aux difficultés à attendre son tour et à des interruptions en imposant sa présence dans les jeux et les activités. Le lien entre ces symptômes comportementaux et la capacité à attendre le bon moment pour initier une réponse motrice préparée est probablement complexe. L'envie d'initier une action peut varier en fonction de plusieurs facteurs incluant l'évaluation des coûts et des bénéfices, les contraintes temporelles et des facteurs sociaux. Le concept d'impulsivité réfère souvent à des changements fréquents des buts, une faible anticipation des conséquences et une excitabilité générale qui pourrait être moins liée à des difficultés à attendre pour émettre une réponse. Le développement de mesures objectives des capacités d'attendre avant d'émettre une réponse devrait aider à développer un meilleur modèle neuropsychologique de l'impulsivité.

Les résultats ont aussi des répercussions cliniques. Les augmentations de fréquence des réponses prématurées observées dans la présente étude permettent de discriminer le groupe TDAH des autres groupes examinés, mais elles ne permettent pas la prédiction du diagnostic de TDAH pour un individu donné à cause de la grande variabilité individuelle. Cependant, la tâche permet d'objectiver l'empressement qui se manifeste par des réponses avant la cible chez ces enfants. L'impulsivité du TDAH a de multiples composantes dont l'empressement des actions, la délibération

insuffisante et la prise de risques excessifs. Les systèmes cérébraux de ces différentes composantes de l'impulsivité sont probablement relativement distincts et une évaluation plus précise de ces systèmes en neuroimagerie fonctionnelle permettrait d'augmenter la sensibilité et la spécificité de ces mesures dans le diagnostic du TDAH. De plus, plusieurs auteurs suggèrent que le TDAH a plusieurs profils étiologiques ou cliniques distincts. Une mesure spécifique de l'empressement permettra de mieux préciser les sous-types de TDAH et de mieux évaluer leur évolution suite à des interventions thérapeutiques.

La portée des résultats est limitée par certains facteurs. D'abord l'absence de groupe TDAH sans tics ne permet pas de généralisation à tous les types de TDAH. Cependant, le TDAH se présente rarement sans comorbidités (opposition, anxiété, dépression, troubles de conduites, tics, TOC, autisme) et l'utilisation d'un groupe ayant de fréquentes comorbidités a permis de vérifier leur rôle dans les effets observés. De plus, de nombreuses études ont établi qu'il n'y avait pas de différences dans les profils de symptômes TDAH des groupes avec et sans tics (Moll *et al.*, 2001). Il demeure néanmoins que les patients SGT avec TDAH présentent souvent des comportements obsessionnels compulsifs (COC) et un entraînement à l'élaboration de stratégies d'inhibition des tics. Ces facteurs pourraient avoir un impact sur les temps de réaction et le nombre de réponses prématurées pourraient être plus fréquent chez des patients atteints du TDAH sans tics. De plus, certains patients ont été évalués alors qu'ils étaient médicamenteux, ce qui peut avoir diminué les différences entre les groupes, et ce, malgré le fait que nous n'avons pas observé de différences entre les performances des enfants avec ou sans médication. Les effets des stimulants mériteraient d'être évalués dans des tâches favorisant un nombre élevé de réponses prématurées afin de déterminer si ce type de médication affecte directement ce type de réponse. De plus, des recherches futures devraient évaluer de façon détaillée les effets de l'âge sur les réponses prématurées dans le TDAH, dans le but de préciser l'évolution des difficultés à attendre. Finalement, le TDAH est

probablement un trouble hétérogène et les difficultés à contrôler l'émission des réponses peut varier en fonction des différents sous-types.

En conclusion, les données de la présente étude indiquent que le TDAH est associé à des difficultés à attendre avant d'émettre une réponse préprogrammée indépendamment de la décision de répondre, de l'estimation d'intervalles temporels ou de l'attention à la cible.

#### 4. RÉFÉRENCES : INTRODUCTION ET DISCUSSION GÉNÉRALE

- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4<sup>th</sup>*, Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
- Angst, J., Gamma, A., Endrass, J., Goodwin, R., Ajdacic, V., Eich, D., & Rössler, W. (2004). Obsessive-compulsive severity spectrum in the community: prevalence, comorbidity, and course. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 254(3), 156-164.
- Antshel, K. M., Hargrave, T. M., Simonescu, M., Kaul, P., Hendricks, K., & Faraone, S. V. (2011). Advances in understanding and treating ADHD. *BMC medicine*, 9(1), 72.
- Awaad, Y. (1999). Tics in Tourette syndrome: new treatment options. *Journal of child neurology*, 14(5), 316-319.
- Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, 121(1), 65-94.
- Baron-Cohen, S., Cross, P., Crowson, M., & Robertson, M. (1994). Can children with Gilles de la Tourette syndrome edit their intentions?. *Psychological Medicine*, 24(01), 29-40.
- Bornstein, R. A., Baker, G. B., Bazylewich, T., & Douglass, A. B. (1991). Tourette syndrome and neuropsychological performance. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 84 (3), 212-216.
- Broadbent, D. E., & Broadbent, M. H. (1987). From detection to identification: Response to multiple targets in rapid serial visual presentation. *Perception & psychophysics*, 42(2), 105-113.
- Broersen, L. M., & Uylings, H. B. (1999). Visual attention task performance in Wistar and Lister hooded rats: response inhibition deficits after medial prefrontal cortex lesions. *Neuroscience*, 94(1), 47-57.
- Brookshire, B. L., Butler, I. J., Ewing-Cobbs, L., & Fletcher, J. M. (1994). Neuropsychological characteristics of children with Tourette syndrome: evidence for a nonverbal learning disability. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 16(2), 289-302.
- Buchmann, J., Gierow, W., Weber, S., Hoepfner, J., Klauer, T., Benecke, R., ... Wolters, A. (2007). Restoration of disturbed intracortical motor inhibition and facilitation in attention deficit hyperactivity disorder children by methylphenidate. *Biological psychiatry*, 62(9), 963-969.



- Budman, C. L., Bruun, R. D., Park, K. S., Lesser, M., & Olson, M. (2000). Explosive outbursts in children with Tourette's disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 39(10), 1270-1276.
- Burd, L., Freeman, R. D., Klug, M. G., & Kerbeshian, J. (2005). Tourette syndrome and learning disabilities. *BMC pediatrics*, 5(1), 34.
- Buse, J., Schoenefeld, K., Münchau, A., & Roessner, V. (2013). Neuromodulation in Tourette syndrome: dopamine and beyond. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(6), 1069-1084.
- Bush, G., Luu, P., & Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in cognitive sciences*, 4(6), 215-222.
- Chamberlain, S.R., Fineberg, N. A., Menzies, L. A., Blackwell, A. D., Bullmore, E. T., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (2007) Impaired cognitive flexibility and motor inhibition in unaffected first-degree relatives of patients with obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 164(2), 335-338.
- Channon, S., Crawford, S., Vakili, K., & Robertson, M. M. (2003). Real-life-type problem solving in Tourette syndrome. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 16(1), 3-15.
- Channon, S., Gunning, A., Frankl, J., & Robertson, M. M. (2006). Tourette's syndrome (TS): Cognitive performance in adults with uncomplicated TS. *Neuropsychology*, 20, 58-65.
- Channon, S., Drury, H., Martinos, M., Robertson, M. M., Orth, M., & Crawford, S. (2009). Tourette's syndrome (TS): Inhibitory performance in adults with uncomplicated TS. *Neuropsychology*, 23(3), 359.
- Chouinard, S. & Richer, F. (2005). *Le Syndrome de Gilles de la Tourette*. In T. Botez-Marquad & F. Boller (eds), *Neuropsychologie et neurologie du comportement*. Montréal. Presses de l'Université de Montréal.
- Como, P. G. (1993). Neuropsychological testing. In R. Kurlan (Ed.), *Handbook of Tourette's syndrome and related tic and behavioral disorders* (pp. 221-239). New York: Marcel Dekker
- Como, P. G. (2001). Neuropsychological function in Tourette syndrome. *Advances in neurology*, 85, 103-111.
- Conners, C. K., Sitarenios, G., Parker, J. D., & Epstein, J. N. (1998). The revised Conners' Parent Rating Scale (CPRS-R): factor structure, reliability, and criterion validity. *Journal of abnormal child psychology*, 26(4), 257-268.
- Crawford, S., Channon, S., & Robertson, M. M. (2005). Tourette's syndrome: performance on tests of behavioural inhibition, working memory and gambling. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 46(12), 1327-1336.
- Depue, R. A., & Collins, P. F. (1999). Neurobiology of the structure of personality: Dopamine, facilitation of incentive motivation, and extraversion. *Behavioral and Brain Sciences*, 22(3), 491-517.



- DeVito, E., Blackwell, A. D., Kent, L., Ersche, K. D., Clark, L., Salmond, C. H., ... Sahakian, B. (2008). The effects of methylphenidate on decision making in attention deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 64(7), 636-639.
- Duque, J., Labruna, L., Verset, S., Olivier, E., & Ivry, R. B. (2012). Dissociating the role of prefrontal and premotor cortices in controlling inhibitory mechanisms during motor preparation. *The Journal of Neuroscience*, 32(3), 806-816.
- Eddy, C. M., Rizzo, R., & Cavanna, A. E. (2009). Neuropsychological aspects of Tourette syndrome: a review. *Journal of Psychosomatic Research*, 67(6), 503-513.
- Eichele, H., Eichele, T., Hammar, Å., Freyberger, H. J., Hugdahl, K., & Plessen, K. J. (2010). Go/NoGo performance in boys with Tourette syndrome. *Child Neuropsychology*, 16(2), 162-168.
- Enticott, P. G., Ogloff, J. R., & Bradshaw, J. L. (2006). Associations between laboratory measures of executive inhibitory control and self-reported impulsivity. *Personality and Individual Differences*, 41(2), 285-294.
- Evenden, J.L. (1999). Varieties of impulsivity. *Psychopharmacology*, 146, 348-361.
- Faraone, S. V., & Biederman, J. (1998). Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. *Biological psychiatry*, 44(10), 951-958.
- Ganos, C., Kühn, S., Kahl, U., Schunke, O., Feldheim, J., Gerloff, C., ... & Münchau, A. (2014). Action inhibition in Tourette syndrome. *Movement Disorders*. Epub.
- Gilbert, D. L., Bansal, A. S., Sethuraman, G., Sallee, F. R., Zhang, J., Lipps, T., & Wassermann, E. M. (2004). Association of cortical disinhibition with tic, ADHD, and OCD severity in Tourette syndrome. *Movement Disorders*, 19(4), 416-425.
- Gilbert, D. L., Wang, Z., Sallee, F. R., Ridell, K. R., Merhar, S., Zhang, J., ... Wassermann, E. M. (2006). Dopamine transporter genotype influences the physiological response to medication in ADHD. *Brain*, 129(8), 2038-2046.
- Goudriaan, A. E., Oosterlaan, J., De Beurs, E., & Van Den Brink, W. (2006). Neurocognitive functions in pathological gambling: a comparison with alcohol dependence, Tourette syndrome and normal controls. *Addiction*, 101(4), 534-547.
- Grados, M. A., & Mathews, C. A. (2008). Latent class analysis of Gilles de la Tourette syndrome using comorbidities: clinical and genetic implications. *Biological psychiatry*, 64(3), 219-225.
- Harris, E. L., Schuerholz, L. J., Singer, H. S., Reader, M. J., Brown, J. E., Cox, C., ... & Denckla, M. B. (1995). Executive function in children with Tourette syndrome and/or attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 1(06), 511-516.
- Heise, K. F., Steven, B., Liuzzi, G., Thomalla, G., Jonas, M., Müller-Vahl, K. P., ... Hummel, F. C. (2010). Altered modulation of intracortical excitability during movement preparation in Gilles de la Tourette syndrome. *Brain*, 133(2), 580-590.

- Hoekstra, P. J. (2013). Perinatal Adversities and Tourette Syndrome. *Tourette Syndrome*, 156.
- Hoekstra, P. J., Anderson, G. M., Limburg, P. C., Korf, J., Kallenberg, C. G. M., & Minderaa, R. B. (2004). Neurobiology and neuroimmunology of Tourette's syndrome: an update. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 61(7-8), 886-898.
- Horn, N. R., Dolan, M., Elliott, R., Deakin, J. F., & Woodruff, P. W. (2003). Response inhibition and impulsivity: an fMRI study. *Neuropsychologia*, 41(14), 1959-1966.
- Huckeba, W., Chapieski, L., Hiscock, M., & Glaze, D. (2008). Arithmetic performance in children with Tourette syndrome: relative contribution of cognitive and attentional factors. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 30(4), 410-420.
- Itami, S., & Uno, H. (2002). Orbitofrontal cortex dysfunction in attention-deficit hyperactivity disorder revealed by reversal and extinction tasks. *Neuroreport*, 13(18), 2453-2457.
- Jackson, S. R., Parkinson, A., Manfredi, V., Millon, G., Hollis, C., & Jackson, G. M. (2012). Motor excitability is reduced prior to voluntary movements in children and adolescents with Tourette syndrome. *Journal of Neuropsychology*, 7(1), 29-44.
- Johansen, E. B., Aase, H., Meyer, A., & Sagvolden, T. (2002). Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) behaviour explained by dysfunctioning reinforcement and extinction processes. *Behavioural Brain Research*, 130(1), 37-45.
- Kennerley, S. W., Walton, M. E., Behrens, T. E., Buckley, M. J., & Rushworth, M. F. (2006). Optimal decision making and the anterior cingulate cortex. *Nature Neuroscience*, 9(7) 940-947.
- King, J. A., Tenney, J., Rossi, V., Colamussi, L., & Burdick, S. (2003). Neural substrates underlying impulsivity. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1008(1), 160-169.
- Kuntsi, J., Oosterlaan, J., & Stevenson, J. (2001). Psychological mechanisms in hyperactivity: I. Response inhibition deficit, working memory impairment, delay aversion, or something else? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 42(2), 199-210.
- Leckman, J. F., Goodman, W. K., Anderson, G. M., Riddle, M. A., Chappell, P. B., McSwiggan-Hardin, M. T., ... & Price, L. H. (1995). Cerebrospinal fluid biogenic amines in obsessive compulsive disorder, Tourette's syndrome, and healthy controls. *Neuropsychopharmacology*, 12(1), 73-86.
- Leckman, J. F., & Riddle, M. A. (2000). Tourette's Syndrome-When Habit-Forming Systems Form Habits of Their Own?. *Neuron*, 28(2), 349-354.
- Leckman, J. F., Riddle, M. A., Hardin, M. T., Ort, S. I., Swartz, K. L., Stevenson, J. O. H. N., & Cohen, D. J. (1989). The Yale Global Tic Severity Scale: initial

- testing of a clinician-rated scale of tic severity. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 28(4), 566-573.
- Li, C. S. R., Chang, H. L., Hsu, Y. P., Wang, H. S., & Ko, N. C. (2006b). Motor response inhibition in children with Tourette's disorder. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 18(3), 417-419.
- Li, D., Sham, P. C., Owen, M. J., & He, L. (2006a). Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Human molecular genetics*, 15(14), 2276-2284.
- Logan, G.D., Cowan, W.B. & Davis, K.A. (1984). On the ability to inhibit simple and choice reaction time responses: A model and a method. *Journal of Experimental Psychology: Human perception and performance*, (10), 276-291.
- Luman, M., Oosterlaan, J., Knol, D. L. & Sergeant, J. A. (2008). Decision-making in ADHD: sensitive to frequency but blind to the magnitude of penalty? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 49(7), 712-722.
- Mahone, E. M., Cirino, P. T., Cutting, L. E., Cerrone, P. M., Hagelthorn, K. M., Hiemenz, J. R., ... & Denckla, M. B. (2002). Validity of the behavior rating inventory of executive function in children with ADHD and/or Tourette syndrome. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 17(7), 643-662.
- Makki, M. I., Govindan, R. M., Wilson, B. J., Behen, M. E., & Chugani, H. T. (2009). Altered fronto-striato-thalamic connectivity in children with Tourette syndrome assessed with diffusion tensor MRI and probabilistic fiber tracking. *Journal of child neurology*, 24(6), 669-678.
- Marco, R., Miranda, A., Schlotz, W., Melia, A., Mulligan, A., Müller, U., ... & Sonuga-Barke, E. J. (2009). Delay and reward choice in ADHD: An experimental test of the role of delay aversion. *Neuropsychology*, 23(3), 367.
- Mason, D. J., Humphreys, G. W., & Kent, L. (2005). Insights into the control of attentional set in ADHD using the attentional blink paradigm. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 46(12), 1345-1353.
- Metin, B., Roeyers, H., Wiersema, J. R., van der Meere, J., & Sonuga-Barke, E. (2012). A meta-analytic study of event rate effects on Go/No-Go performance in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychiatry*, 72(12), 990-996.
- Miguel, E. C., Baer, L., Coffey, B. J., Rauch, S. L., Savage, C. R., O'sullivan, R. L., ... & Jenike, M. A. (1997). Phenomenological differences appearing with repetitive behaviours in obsessive-compulsive disorder and Gilles de la Tourette's syndrome. *The British Journal of Psychiatry*, 170(2), 140-145.
- Mink, J. W. (2001). Basal ganglia dysfunction in Tourette's syndrome: a new hypothesis. *Pediatric neurology*, 25(3), 190-198.
- Moll, G. H., Heinrich, H., Trott, G. E., Wirth, S., & Rothenberger, A. (2000). Deficient intracortical inhibition in drug-naïve children with attention-deficit

- hyperactivity disorder is enhanced by methylphenidate. *Neuroscience Letters*, 284(1), 121-125.
- Moll, G. H., Heinrich, H., Trott, G. E., Wirth, S., Bock, N., & Rothenberger, A. (2001). Children with comorbid attention-deficit-hyperactivity disorder and tic disorder: Evidence for additive inhibitory deficits within the motor system. *Annals of neurology*, 49(3), 393-396.
- Mulder, M. J., Bos, D., Weusten, J. M. H., van Belle, J., van Dijk, S. C., Simen, P., ... Durston, S. (2010). Basic impairments in regulating the speed-accuracy tradeoff predict symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 68(12), 1114-1119.
- Mueller, S. C., Jackson, G. M., Dhalla, R., Datsopoulos, S., & Hollis, C. P. (2006). Enhanced cognitive control in young people with Tourette's syndrome. *Current Biology*, 16(6), 570-573.
- Müller, S. V., Johannes, S., Wieringa, B., Weber, A., Müller-Vahl, K., Matzke, M., ... & Münte, T. F. (2003). Disturbed monitoring and response inhibition in patients with Gilles de la Tourette syndrome and comorbid obsessive compulsive disorder. *Behavioural Neurology*, 14(1), 29-37.
- Müller-vahl, K. R., Kaufmann, J., Grosskreutz, J., Dengler, R., Emrich, H. M., & Peschel, T. (2009). Prefrontal and anterior cingulate cortex abnormalities in Tourette Syndrome: evidence from voxel-based morphometry and magnetization transfer imaging. *BMC neuroscience*, 10(1), 47.
- Naglieri, J. A., Goldstein, S., Delauder, B. Y., & Schwebach, A. (2005). Relationships between the WISC-III and the Cognitive Assessment System with Conners' rating scales and continuous performance tests. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20(3), 385-401.
- Narayanan, N. S., Horst, N. K., & Laubach, M. (2006). Reversible inactivations of rat medial prefrontal cortex impair the ability to wait for a stimulus. *Neuroscience*, 139(3), 865-876.
- Narayanan, N. S., & Laubach, M. (2006). Top-down control of motor cortex ensembles by dorsomedial prefrontal cortex. *Neuron*, 52(5), 921-931.
- O'Connell, R. G., Bellgrove, M. A., Dockree, P. M., & Robertson, I. H. (2004). Reduced electrodermal response to errors predicts poor sustained attention performance in attention deficit hyperactivity disorder. *Neuroreport*, 15(16), 2535-2538.
- Orth, M., Amann, B., Robertson, M. M., & Rothwell, J. C. (2005). Excitability of motor cortex inhibitory circuits in Tourette syndrome before and after single dose nicotine. *Brain*, 128(6), 1292-1300.
- Orth, M., Münchau, A., & Rothwell, J. C. (2008). Corticospinal system excitability at rest is associated with tic severity in Tourette syndrome. *Biological Psychiatry*, 64(3), 248-251.
- Pauls, D. L., Leckman, J. F., & Cohen, D. J. (1993). Familial relationship between Gilles de la Tourette's syndrome, attention deficit disorder, learning

- disabilities, speech disorders, and stuttering. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 32(5), 1044-1050.
- Pliszka, S. R., McCracken, J. T., & Maas, J. W. (1996). Catecholamines in attention-deficit hyperactivity disorder: current perspectives. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 35(3), 264-272.
- Richer, F., & Boulet, C. (1999). Frontal lesions and fluctuation in response preparation. *Brain & Cognition*, 40, 234-238.
- Richer, F., & Lepage, M. (1996). Frontal lesions increase post-target interference in rapid stimulus streams. *Neuropsychologia*, 34(6), 509-514.
- Risterucci, C., Terramorsi, D., Nieoullon, A., & Amalric, M. (2003). Excitotoxic lesions of the prelimbic-infralimbic areas of the rodent prefrontal cortex disrupt motor preparatory processes. *European Journal of Neuroscience* 17(7), 1498-1508.
- Rizzo, R., Curatolo, P., Gulisano, M., Virzi, M., Arpino, C., & Robertson, M. M. (2007). Disentangling the effects of Tourette syndrome and attention deficit hyperactivity disorder on cognitive and behavioral phenotypes. *Brain and Development*, 29(7), 413-420.
- Robertson, I. H., Manly, T., Andrade, J., Baddeley, B. T., & Yiend, J. (1997). 'Oops!': performance correlates of everyday attentional failures in traumatic brain injured and normal subjects. *Neuropsychologia*, 35(6), 747-758.
- Robertson, M. M. (2000). Tourette syndrome, associated conditions and the complexities of treatment. *Brain*, 123(3), 425-462.
- Robertson, M. M. (2003). Diagnosing Tourette syndrome: is it a common disorder? *Journal of Psychosomatic Research*, 55(1), 3-6.
- Robertson, M. M. (2006). Attention deficit hyperactivity disorder, tics and Tourette's syndrome: the relationship and treatment implications. A commentary. *European child & adolescent psychiatry*, 15(1), 1-11.
- Robertson, M. M. (2008). The prevalence and epidemiology of Gilles de la Tourette syndrome: Part 1: The epidemiological and prevalence studies. *Journal of psychosomatic research*, 65(5), 461-472.
- Roessner, V., Albrecht, B., Dechent, P., Baudewig, J., & Rothenberger, A. (2008). Normal response inhibition in boys with Tourette syndrome. *Behavioral and Brain Functions*, 4, 29.
- Rubia, K., Noorloos, J., Smith, A., Gunning, B., & Sergeant, J. (2003). Motor timing deficits in community and clinical boys with hyperactive behavior: the effect of methylphenidate on motor timing. *Journal of the Abnormal Child Psychology*, 31(3), 301-313.
- Rubia, K., Smith, A. B., Taylor, E., & Brammer, M. (2007). Linear age-correlated functional development of right inferior fronto-striato-cerebellar networks during response inhibition and anterior cingulate during error-related processes. *Human brain mapping*, 28(11), 1163-1177.



- Sagvolden, T. & Sergeant, J. A. (1998). Attention deficit/hyperactivity disorder from brain dysfunctions to behaviour. *Behavioural Brain Research*, 94(1), 1-10.
- Sagvolden, T., Johansen, E. B. Aase, H., & Russell, V. A. (2005). A dynamic developmental theory of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) predominantly hyperactive/impulsive and combined subtypes. *Behavioral and Brain Sciences*, 28(3), 397-418.
- Schachar, R. & Logan, G.D. (1990). Impulsivity and inhibitory control in normal development and childhood psychopathology. *Developmental Psychology*, 26(5), 710-720.
- Schuerholz, L. J., Baumgardner, T. L., Singer, H. S., Reiss, A. L., & Denckla, M. B. (1996). Neuropsychological status of children with Tourette's syndrome with and without attention deficit hyperactivity disorder. *Neurology*, 46(4), 958-965.
- Schuerholz, L. J., Singer, H. S., & Denckla, M. B. (1998). Gender study of neuropsychological and neuromotor function in children with Tourette syndrome with and without attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Child Neurology*, 13(6), 277-282.
- Schultz, R. T., Carter, A. S., Gladstone, M., Scahill, L., Leckman, J. F., Peterson, B. S., ... & Pauls, D. (1998). Visual-motor integration functioning in children with Tourette syndrome. *Neuropsychology*, 12(1), 134.
- Sergeant, J. A., Geurts, H., & Oosterlaan, J. (2002). How specific is a deficit of executive functioning for attention-deficit/hyperactivity disorder? *Behavioural Brain Research*, 130(1-2), 3-28.
- Serrien, D. J., Orth, M., Evans, A. H., Lees, A. J., & Brown, P. (2005). Motor inhibition in patients with Gilles de la Tourette syndrome: functional activation patterns as revealed by EEG coherence. *Brain*, 128(1), 116-125.
- Shallice, T., Marzocchi, G. M., Coser, S., Del Savio, M., Meuter, R. F., & Rumati, R. I. (2002). Executive function profile of children with attention deficit hyperactivity disorder. *Developmental Neuropsychology*, 21(1), 43-71.
- Sherman, E. M., Shepard, L., Joschko, M., & Freeman, R. D. (1998). Sustained attention and impulsivity in children with Tourette syndrome: comorbidity and confounds. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20(5), 644-657.
- Schneider, M., Retz, W., Freitag, C., Irsch, J., Graf, P., Retz-Junginger, P., & Rösier, M. (2007). Impaired cortical inhibition in adult ADHD patients: a study with transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychiatric Disorders: An Integrative Approach*, 72, pp.303-309. Springer. Vienna.
- Singer, H. S. (1994). Neurobiological issues in Tourette syndrome. *Brain and Development*, 16(5), 353-364.
- Singer, H. S., & Minzer, K. (2003). Neurobiology of Tourette's syndrome: concepts of neuroanatomic localization and neurochemical abnormalities. *Brain and Development*, 25, S70-S84.

- Sjöwall, D., Roth, L., Lindqvist, S., & Thorell, L. B. (2013). Multiple deficits in ADHD: executive dysfunction, delay aversion, reaction time variability, and emotional deficits. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54(6), 619-627.
- Shapiro, A. K., Shapiro, E. S., Bruun, R. D., & Sweet, R. D. (1978). Gilles de la Tourette Syndrome. Raven Press. New York.
- Simões-Franklin, C., Hester, R., Shpaner, M., Foxe, J. J., & Garavan, H. (2010). Executive function and error detection: the effect of motivation on cingulate and ventral striatum activity. *Human brain mapping*, 31(3), 458-469.
- Smith, A., Taylor, E., Rogers, J. W., Newman, S., & Rubia, K. (2002). Evidence for a pure time perception deficit in children with ADHD. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 43(4), 529-542.
- Sonuga-Barke, E. J., Taylor, E., Sembi, S., & Smith, J. (1992). Hyperactivity and delay aversion--I. The effect of delay on choice. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 33(2), 387-398.
- Sutherland, R. J., Kolb, B., Schoel, W. M., Whishaw, I. Q., & Davies, D. (1982). Neuropsychological assessment of children and adults with Tourette syndrome: a comparison with learning disabilities and schizophrenia. *Advances in neurology*, 35, 311-322.
- Tamm, L., Menon, V., & Reiss, A. L. (2002). Maturation of brain function associated with response inhibition. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 41(10), 1231-1238.
- Tamm, L., Narad, M. E., Antonini, T. N., O'Brien, K. M., Hawk Jr, L. W., & Epstein, J. N. (2012). Reaction time variability in ADHD: a review. *Neurotherapeutics*, 9(3), 500-508.
- Toplak, M. E., Jain, U., & Tannock, R. (2005). Executive and motivational processes in adolescents with Attention-Deficit-Hyperactivity Disorder (ADHD). *Behavioral and Brain Functions*, 1(1), 8.
- van der Meere, J., Stemerdink, N., & Gunning, B. (1995). Effects of presentation rate of stimuli on response inhibition in ADHD children with and without tics. *Perceptual and Motor Skills*, 81(1), 259-262.
- van Velzen, L.S., Vriend, C., de Wit, S.J., van den Heuvel, O.A. (2014) Response inhibition and interference control in obsessive-compulsive spectrum disorders. *Frontier in Human Neuroscience*. 8, 419.
- Vaurio, R. G., Simmonds, D. J., & Mostofsky, S. H. (2009). Increased intra-individual reaction time variability in attention-deficit/hyperactivity disorder across response inhibition tasks with different cognitive demands. *Neuropsychologia*, 47(12), 2389-2396.
- Vicario, C. M., Martino, D., Spata, F., Defazio, G., Giacchè, R., Martino, V., ... & Cardona, F. (2010). Time processing in children with Tourette's syndrome. *Brain and cognition*, 73(1), 28-34.

- Whiteside, S. P., & Lynam, D. R. (2001). The five factor model and impulsivity: Using a structural model of personality to understand impulsivity. *Personality and Individual Differences*, 30(4), 669-689.
- Wright, A., Rickards, & Cananna, A.E. (2012) Impulse-Control disorders in Gilles de la Tourette syndrome. *Journal of neuropsychiatry and clinical neuroscience*, (24)1, 16-27.
- Yeates, K. O., & Bornstein, R. A. (1994). Attention deficit disorder and neuropsychological functioning in children with Tourette's syndrome. *Neuropsychology*, 8(1), 65.
- Ziemann, U., Paulus, W., & Rothenberger, A. (1997). Decreased motor inhibition in Tourette's disorder: evidence from transcranial magnetic stimulation. *American Journal of Psychiatry*, 154(9), 1277-1284.